

CONCEIÇÃO SILVA OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DOS POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS
DE TRONCO ENCEFÁLICO E DAS EMISSÕES
OTOACÚSTICAS EVOCADAS TRANSIENTES EM
PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, como requisito para obtenção do grau de doutora em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas.

Orientador: Prof. Dr. Crésio de Aragão Dantas Alves

SALVADOR
2014

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de Saúde do SIBI / UFBA

O48 Oliveira, Conceição Silva,

Avaliação dos potenciais evocados auditivos de tronco encefálico e das emissões otoacústicas evocadas transientes em pacientes com síndrome de Turner / Conceição Silva Oliveira. - Salvador, 2014.

112 f. : il.

Tese (doutorado) - Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde, 2014.

Orientador: Prof. Dr. Crésio de Aragão Dantas Alves.

1. Síndrome de Turner. 2. Eletrofisiologia. 3. Fonoaudiologia. 4. Perda auditiva.

I. Alves, Crésio de Aragão Dantas. II. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 612.78

CONCEIÇÃO SILVA OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DOS POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS
DE TRONCO ENCEFÁLICO E DAS EMISSÕES
OTOACÚSTICAS EVOCADAS TRANSIENTES EM
PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER**

Tese apresentada como requisito para obtenção do grau de Doutora em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Aprovada em 03 de dezembro de 2014.

Banca Examinadora

Crésio de Aragão Dantas Alves _____
Doutor em Medicina pela Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil
Universidade Federal da Bahia

Kátia de Freitas Alvarenga _____
Doutora em Distúrbios da Comunicação Humana pela Universidade Federal de São Paulo,
São Paulo, Brasil
Universidade de São Paulo

Renata Mota Mamede Carvalho _____
Doutora em Distúrbios da Comunicação Humana pela Universidade Federal de São Paulo,
São Paulo, Brasil
Universidade de São Paulo

Iza Cristina Salles de Castro _____
Doutora em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil

Luciene da Cruz Fernandes _____
Doutora em Medicina pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Brasil
Universidade Federal da Bahia

Dedico este trabalho a meu esposo, Luiz Claudio, pelo amor,
companheirismo, incentivo, paciência e por me
fazer avistar e desejar sonhos maiores.

Aos meus pais, José e Dalva, que nunca mediram esforços em
proporcionar-me a melhor educação, meus eternos mestres.

AGRADECIMENTOS

Agradecer não é algo tão simples e fácil, principalmente em se tratando de uma conquista tão grande e sonhada. Não pela falta de motivos, mas sim pelo excesso de razões que tenho para ser grata. Faltam-me palavras para expressar minha gratidão a todos àqueles que de alguma forma, direta ou indiretamente, fizeram parte desta minha trajetória. Trajetória essa, onde pude alcançar muito mais do que esperava, aprender muito mais do que acreditava ser capaz...

Em especial, gostaria de agradecer a Deus, por tudo. Guiou os meus passos, deu-me sabedoria, saúde e todas as condições para que eu pudesse alcançar meus objetivos.

Ao meu esposo, Luiz Claudio, que sempre esteve ao meu lado. Muito obrigada pela inspiração, orientação e críticas que tanto contribuíram para a realização deste sonho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Crésio Alves, por ter contribuído para minha formação intelectual e científica desde o mestrado. Obrigada pela confiança e apoio dedicados a mim.

Aos meus enteados, André e Ana Luiza, pelo suporte, carinho e amizade.

A Fga. Ana Lúcia Borja, Dra. Renata Lago e Fga. Elis Cavalcante, por todo auxílio e disponibilidade que contribuiu para a realização deste trabalho.

As pacientes, pela disposição e confiança.

Ao Prof. Dr. Roberto Paulo Correia de Araújo, pelas oportunidades, orientações e apoio constantes.

Aos Diretores do Instituto de Ciências da Saúde – ICS/UFBA e ao diretor do Complexo-Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos – C-HUPES, por toda infraestrutura fornecida para a viabilização desta pesquisa.

A minha família, minha estrutura, meu alicerce, agradeço pela paciência e pelas palavras amigas e confortantes.

A amiga Cristiane Ribeiro (Cris), minha gratidão.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo auxílio financeiro.

A trajetória do desenvolvimento dessa tese foi uma grande caminhada de crescimento pessoal, que se pavimentou com o carinho, apoio e compreensão de muitas pessoas, nem todas puderam ser citadas. Obrigado a todos que, de alguma forma, colaboraram para a concretização deste trabalho.

“(...) Nada a temer senão o correr da luta
Nada a fazer senão esquecer o medo
Abrir o peito a força, numa procura
Fugir às armadilhas da mata escura (...)”

Milton Nascimento

OLIVEIRA, Conceição Silva. **Avaliação dos potenciais evocados auditivos do tronco encefálico e das emissões otoacústicas evocadas transientes em pacientes com síndrome de Turner**. 112 f. il. 2014. Tese (Doutorado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2014.

RESUMO

A síndrome de Turner (ST) é uma doença genética rara, com variabilidade genotípica e fenotípica que afeta de 1:2000 a 1:5000 meninas nascidas vivas. Mulheres com ST apresentam alta incidência de problemas auditivos. Fatores genéticos, deficiência de estrógeno ou uma combinação de ambos, fazem com que as mulheres com ST necessitem de próteses auditivas no início da vida. Essas mulheres também podem apresentar latências do potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE) mais longas e ausência de emissões otoacústicas evocadas. Por isso, o acompanhamento audiológico e eletrofisiológico é fundamental. **Tema:** Avaliação dos potenciais evocados auditivos do tronco encefálico e das emissões otoacústicas evocadas transientes em pacientes com ST. **Objetivo:** Descrever os achados do PEATE e os resultados das Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes (EOAET) em pacientes com ST. Avaliar as latências absolutas das ondas I, III e V, os intervalos interpicos I-III, III-V e I-V e latência interaural; verificar as associações da reposição de estrógeno e do cariótipo com as latências das ondas; e analisar as associações da reposição de estrógeno e do cariótipo com as respostas das EOAET. **Método:** Estudo de corte transversal, de natureza quantitativa, envolvendo amostra de conveniência constituída por 30 pacientes com ST. As pacientes foram submetidas a um questionário e a uma avaliação eletrofisiológica (PEATE e EOAET). A análise estatística foi realizada com tabelas de contingência bidimensionais, teste de qui-quadrado de G^2 e por estatística V de Cramer. As ANOVA foram realizadas através do teste de Shapiro-Wilk e dos coeficientes de assimetria e curtose. Em todas as análises foi adotado o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$). **Resultados:** A média de idade das pacientes foi 18,4 (7-29) anos. Das 30 pacientes, 23 (76,7%) foram submetidas à reposição de estrógeno e 18 (60%) tinham o cariótipo 45,X. Perda auditiva estava presente em 33,3% na orelha direita e em 26,7% na orelha esquerda. Não houve associação do cariótipo com as latências absolutas e interpicos das ondas do PEATE. Houve associação entre o aumento das médias da latência interpico III-V ($p<0,01$) e da latência interpico I-V ($p<0,05$) da orelha esquerda com o tratamento com estrógeno. Nas EOAET observou-se ausência de resposta em 18,5% na orelha direita e 22,2% na orelha esquerda. No cariótipo 45,X notou-se que 80,0% dos casos na orelha direita e 73,3% na orelha esquerda tiveram EOAET presentes enquanto no mosaïcismo esse percentual foi de 83,3%. Houve associação positiva entre o estrógeno e a presença das emissões ($p<0,05$) na orelha direita. **Conclusão:** Existiu associação da reposição de estrógeno com o aumento das latências interpicos III-V e I-V da orelha esquerda. As latências interpicos I-III e III-V das ondas do PEATE foram maiores nas pacientes com ST do que as latências do padrão de referência utilizado. Não houve associação entre o cariótipo e as latências absolutas e interpicos das ondas do PEATE. Houve associação entre as EOAET da orelha direita e o tratamento com estrógeno. Não houve correlação do cariótipo com as respostas das EOAET, porém verificou-se uma maior proporção de “falha” nas pacientes com o cariótipo clássico 45,X.

Palavras-chave: Síndrome de Turner. Potenciais Evocados Auditivos - Tronco Encefálico. Eletrofisiologia. Perda auditiva.

OLIVEIRA, Conceição Silva. *Evaluation of brainstem auditory evoked potential and transient evoked otoacoustic emissions in patients with Turner syndrome*. 112 f. il. 2014. Thesis (Doctorate in Interactive Processes of Organs and Systems) - Institute of Health Sciences, Federal University of Bahia, Salvador, 2014.

ABSTRACT

Turner syndrome (TS) is a rare genetic disease with genotypic and phenotypic variability that affects 1:2000 to 1:5000 live born girls. Women with TS have a high incidence of hearing problems. Genetic factors, estrogen deficiency or a combination of both make women with TS require hearing aids earlier in life. These women also may show longer latencies of auditory evoked potential brainstem response (ABR) and absence of evoked otoacoustic emissions. Therefore, the audiological and electrophysiological monitoring is essential. **Topic:** Evaluation of brainstem auditory evoked potential and transient evoked otoacoustic emissions in patients with TS. **Objective:** To describe the findings of ABR and the results of Transient Otoacoustic Emissions (TEOAE) in patients with TS; to evaluate the absolute latencies of waves I, III and V, interpeak intervals I-III, III-V and I-V and interaural latency; to assess associations of estrogen replacement and karyotype with wave latencies; and to analyze the associations of estrogen replacement therapy and karyotype with the TEOAE responses. **Method:** Cross-sectional quantitative study, involving a convenience sample of 30 patients with TS. The patients were submitted to a questionnaire and an electrophysiological assessment (BERA and TEOAE). Statistical analysis was performed with two-dimensional contingency tables, chi-square statistic test of G^2 and with Cramer's V statistics. The ANOVA was performed using the Shapiro-Wilk test and the coefficients of skewness and kurtosis. In all analyzes, it was used a significance level of 5% ($\alpha = 0.05$). **Results:** The mean age of the patients was 18.4 (7-29) years. Of the 30 patients, 23 (76.7%) underwent estrogen replacement therapy and 18 (60%) had a 45,X karyotype. Hearing loss was present in 33.3% in the right ear and 26.7% in the left ear. There was no association of karyotype with absolute latencies and interpeak of BAEPs waves. There was association between increased mean interpeak latency III-V ($p < 0.01$) and I-V interpeak latency ($p < 0.05$) in the left ear with estrogen treatment. The EOAET did not show response in 18.5% in the right ear and 22.2% in the left ear. In relation to 45,X karyotype, 80.0% of the cases in the right ear and 73.3% in the left ear had TEOAE present, while in mosaicism the percentage was 83.3%. There was a positive association between estrogen and the presence of emissions ($p < 0.05$) in the right ear. **Conclusion:** There was an association of estrogen replacement with increased interpeak latencies III-V and I-V of the left ear. Interpeak latencies I-III and III-V of BAEP waves were higher in patients with TS than the latencies of the reference standard used. There was no association between karyotype and absolute latencies and interpeak of BAEPs waves. There was an association between the TEOAE of the right ear and estrogen treatment. There was no correlation of karyotype with TEOAE responses, but there was a higher proportion of "failure" in patients with classic 45,X karyotype.

Keywords: Turner syndrome. Auditory Evoked Potentials - Brainstem. Electrophysiology. Hearing loss.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Anormalidades associadas à síndrome de Turner	26
Quadro 2	Roteiro para o acompanhamento ambulatorial da síndrome de Turner (Protocolo do Serviço de Endocrinologia Pediátrica, Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia)	28
Quadro 3	Características das perdas auditivas condutiva e sensorineural na síndrome de Turner	53
Figura 1	Fluxograma dos procedimentos realizados	60
Quadro 4	Padrão de normalidade dos valores de latências e interpicos, em milissegundos (ms), do PEATE para indivíduos com mais de 24 meses de idade	63
Figura 2	Registro do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico por estímulo clique, das orelhas direita e esquerda, respectivamente, em paciente com síndrome de Turner	65
Figura 3	Registro das Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes da orelha direita e orelha esquerda, respectivamente, de mulher adulta com síndrome de Turner	66
Figura 4	Frequência de casos de EOAET com diferentes cariótipos	76
Figura 5	Frequência dos resultados das EOAET da orelha direita e o uso ou não de estrógeno	77
Figura 6	Gráficos para avaliação da aderência dos resíduos à distribuição gaussiana da medida de latência interpico III-V	82
Figura 7	Média, limites do intervalo de confiança e teste estatístico para comparação de médias de III-V da orelha esquerda nos grupos não tratados e tratados com estrógeno	84
Figura 8	Média, limites do intervalo de confiança e teste estatístico para comparação de médias de I-V da orelha esquerda nos grupos de tratamento com estrógeno	85

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABR	<i>Auditory Brainstem Response</i>
ALT	Amino Transferases
AMN	Ambulatório Professor Francisco de Magalhães Neto
ANOVA	Análise de Variância
ANSI	<i>American National Standards Institute</i>
AST	Alanina-Aspartato
BAEP	<i>Brainstem Auditory Evoked Potential</i>
BAER	<i>Brainstem Auditory Evoked Response</i>
BERA	<i>Brainstem Evoked Response Audiometry</i>
BSER	<i>Brainstem Evoked Response</i>
CCE	Células Ciliadas Externas
CCI	Células Ciliadas Internas
CEDEBA	Centro de Endocrinologia e Diabetes do Estado da Bahia
CEP	Comitês de Ética em Pesquisa
CPPHO	Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira
dBNA	Decibel Nível de Audição
dBNPS	Decibel Nível de Pressão Sonora
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DMO	Densidade Mineral Óssea
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Desvio Padrão
EOA	Emissões Otoacústicas
EOAE	Emissões Otoacústicas Evocadas
EOAEEF	Emissões Otoacústicas Evocadas Estímulo Frequência
EOAEPD	Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto de Distorção
EOAET	Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes
ER	Receptor de Estrógeno
ER α	Receptor de Estrógeno Alfa
ER β	Receptor de Estrógeno Beta
FA	Fosfatase Alcalina
FMB	Faculdade de Medicina da Bahia
FSH	Hormônio Folículo-Estimulante

GGT	Gama-Glutamil Transferase
GH	Hormônio do crescimento
GL	Grau de Liberdade
HUPES	Hospital Universitário Professor Edgard Santos
IES	<i>International Electrode System</i>
IGF-1	Fator de Crescimento Insuliniforme Tipo 1
IRF	Índice de Reconhecimento de Fala
LDV	Limiar de Detecção de Voz
LH	Hormônio Luteinizante
LRF	Limiar de Reconhecimento de Fala
MAE	Meato Acústico Externo
OD	Orelha Direita
OE	Orelha Esquerda
OM	Otite Média
OMA	Otite Média Aguda
OMC	Otite Média Crônica
ORL	Otorrinolaringologista
PAC	Perda Auditiva Condutiva
PAM	Perda Auditiva Mista
PASN	Perda Auditiva Sensorineural
PEATE	Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico
rGH	Reposição do Hormônio do Crescimento
RR	Risco Relativo
SESAB	Secretaria de Saúde do Estado da Bahia
SHOX	<i>Short Stature Homeobox</i>
ST	Síndrome de Turner
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
UFBA	Universidade Federal da Bahia
Xmat	Cromossomo X materno
Xp	Braço curto do cromossomo X
Xpat	Cromossomo X paterno
Xq	Braço longo do cromossomo X

LISTA DE SÍMBOLOS

α	Alfa
β	Beta
cm	Centímetro
dB	Decibel
Hz	Hertz
kHz	Quilo-hertz
k Ω	Quilo Ohm
ml	Militros
ms	Milisegundos

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características sociodemográficas das participantes do estudo	69
Tabela 2	Frequências, porcentagens relacionadas à saúde das pacientes com síndrome de Turner	70
Tabela 3	Distribuição da idade no momento do diagnóstico da análise cromossômica	70
Tabela 4	Perda auditiva na orelha direita (presença, tipo e severidade de perda)	71
Tabela 5	Perda auditiva na orelha esquerda (presença, tipo e severidade de perda)	72
Tabela 6	Frequências e porcentagens do uso de estrógeno, do cariótipo e da presença das EOAET e teste de qui-quadrado para hipótese de igualdade de proporções	73
Tabela 7	Estatísticas básicas das latências absolutas e interpicos das ondas do PEATE para caracterização dos dados da amostra	74
Tabela 8	Frequências e porcentagens dos efeitos estudados das EOAET e teste de qui-quadrado de razão de verossimilhança (G^2) entre o cariótipo e o uso de estrógeno	75
Tabela 9	Coeficiente de assimetria e curtose e teste de Shapiro-Wilk para teste da hipótese de aderência dos resíduos do modelo de ANOVA estimado para testar o efeito de cariótipo à distribuição gaussiana	78
Tabela 10	Análise de variância para teste do efeito de cariótipo sobre as latências absolutas e interpicos das ondas do PEATE	79
Tabela 11	Média e limites do intervalo de confiança (95%) para comparação do cariótipo com latências absolutas e interpicos do PEATE	80
Tabela 12	Coeficiente de assimetria e curtose e teste de Shapiro-Wilk para teste da hipótese de aderência dos resíduos do modelo de ANOVA estimado para testar o efeito de estrógeno à distribuição gaussiana	81
Tabela 13	Análise de variância para teste do efeito de estrógeno sobre as latências absolutas e interpicos do PEATE	83
Tabela 14	Média e limites do intervalo de confiança (95%) para comparação dos tratamentos com estrógeno e as latências absolutas e interpicos do PEATE	86

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2	REVISÃO DE LITERATURA	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.1	SÍNDROME DE TURNER	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.1.1	Genética	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.1.2	Epidemiologia	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.1.3	Quadro clínico	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.1.4	Manifestações clínicas	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.1.5	Diagnóstico	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.1.6	Acompanhamento	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.2	PRINCIPAIS ACHADOS AUDIOLÓGICOS ASSOCIADOS A ST	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.2.1	Perda auditiva condutiva (PAC)	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.2.1.1	Idade	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.2.1.2	Colesteatoma	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.2.1.3	Cariótipo	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.2.1.4	Malformações craniofaciais	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.2.1.5	Hormônio do crescimento e IGF-1	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.2.1.6	Densidade mineral óssea (DMO)	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.2.2	Perda auditiva sensorineural (PASN)	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.2.2.1	Idade	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.2.2.2	Cariótipo	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.2.2.3	Estrógenos	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.2.2.4	Hormônio do crescimento e IGF-1	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.2.2.5	Anormalidades da cóclea e vestíbulo	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.2.3	Perda auditiva mista (PAM)	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.3	POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DE TRONCO ENCEFÁLICO E EMISSÕES OTOACÚSTICAS	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.3.1	Potencial evocado auditivo de tronco encefálico (PEATE)	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.

2.3.2	Emissões otoacústicas (EOA)	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.4	PRINCIPAIS ACHADOS ELETROFISIOLÓGICOS NA SÍNDROME DE TURNER	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.4.1	Potencial evocado auditivo de tronco encefálico	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.4.2	Emissões otoacústicas evocadas	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
2.5	ACOMPANHAMENTO AUDIOLÓGICO, EVOLUÇÃO, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
3	OBJETIVOS	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
3.1	OBJETIVO GERAL	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
4	MATERIAIS E MÉTODOS	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
4.1	DELINEAMENTO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
4.2	POPULAÇÃO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
4.2.1	AMOSTRA	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
4.2.2	CrITÉrios de incluso	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
4.3	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
4.3.1	Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
4.3.2	Aprovao pelo comitê de ética em pesquisa (CEP)	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
4.4	COLETA DE DADOS	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
4.4.1	Materiais	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
4.4.2	Procedimentos	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
4.4.2.1	Protocolo de coleta de dados	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
4.4.2.2	Reviso de prontuário	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
4.4.2.3	Coleta dos dados das avaliaes audiológicas e eletrofisiológicas da audio	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.

4.6	VANTAGENS E LIMITAÇÕES	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
5	RESULTADOS	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
6	DISCUSSÃO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
7	CONCLUSÃO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
	REFERÊNCIAS	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
	APÊNDICES	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
	APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
	APÊNDICE B - FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS	ERRO!
	INDICADOR NÃO DEFINIDO.	
	ANEXO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
	ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/ C-HUPES/UFBA	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Turner (ST) é uma doença genética rara, com variabilidade genotípica e fenotípica conhecida (HALL; RICHTER; CHOO, 2009; ZENATY *et al.*, 2011) e que afeta de 1:2000 a 1:5000 meninas nascidas vivas (CORDTS *et al.*, 2011; GRAVHOLT, 2005; MANDELLI; ABRAMIDES, 2012; MARZELLI *et al.*, 2011).

Essa síndrome é causada por uma deleção parcial ou total de um cromossomo X em todas ou em algumas células. Geneticamente, os cariótipos da ST são divididos em três categorias principais: (1) monossomia 45,X, com apenas um cromossoma X em todas as células; (2) aqueles com 46 cromossomos em todas as células, mas com parte do cromossomo sexual deletada (por exemplo, 46,XXdel ou 46,XYdel); e (3) aqueles que têm um mosaicismos de células com variados números de cromossomos sexuais. Nesta categoria, algumas células podem apresentar um conjunto normal de 46 cromossomos, enquanto outras apresentam características monossômicas (45,X) (BARRENÄS; NYLÉN; HANSON, 1999).

As manifestações clássicas das pacientes com ST são caracterizadas por estigmas dismórficos, incluindo: baixa estatura, pescoço alado, implantação baixa do cabelo e das orelhas, *cubitus valgus*, malformações cardíacas e renais (CORDTS *et al.*, 2011; GRAVHOLT, 2004; HEDERSTIERNA; HULTCRANTZ; ROSENHALL, 2009a), além de malformações auriculares, otites médias de repetição e perda auditiva (STENBERG *et al.*, 1998, 1999; GAWRON *et al.*, 2008). A deficiência auditiva tem sido descrita como condutiva ou, como sensorineural, indicando o envolvimento da orelha média, da interna ou de ambas (GAWRON *et al.*, 2008; STENBERG *et al.*, 1998).

Os baixos níveis de estrógeno em mulheres com ST podem ser uma das causas que contribuem para o declínio progressivo e rápido da audição (HEDERSTIERNA; HULTCRANTZ; ROSENHALL, 2009b). A reposição de estrógeno, geralmente, se inicia a partir dos 13 anos de idade. O papel direto de hormônios sexuais no processamento sensorial, incluindo o sistema auditivo, tem sido escassamente estudado. O estrógeno e outras substâncias esteroides gonadais podem ter efeitos diretos sobre a cóclea e várias vias do sistema auditivo central (COLEMAN *et al.*, 1994). Essas substâncias poderiam influenciar o processamento central indiretamente, através de outras vias, e modular o fluxo sanguíneo na cóclea e no cérebro (COLEMAN *et al.*, 1994).

Infelizmente, os problemas de audição na ST não são clinicamente aparentes na maioria dos casos, indicando a necessidade de avaliação precoce e acompanhamento regular (GAWRON *et al.*, 2008). Observa-se que a maioria das pacientes com síndrome de Turner tem os seus órgãos auditivos avaliados através de métodos subjetivos, geralmente baseados

apenas na audiometria tonal. Uma vez que essas pacientes também podem apresentar alterações na cóclea e em várias vias do sistema auditivo central, esse procedimento, muitas vezes, conduz a diagnósticos pouco precisos. Recomenda-se que as avaliações sejam complementadas por métodos mais objetivos, visando a examinar integralmente as vias auditivas das pacientes (MATAS *et al.*, 2005).

Vale ressaltar que o sentido da audição é de fundamental importância no desenvolvimento do indivíduo, já que alterações auditivas podem acarretar déficits na linguagem e no desenvolvimento cognitivo, intelectual, cultural e social (CASALI; SANTOS, 2010). Portanto, é imperioso detectar as alterações auditivas das pacientes com ST o mais precocemente possível, de modo que se possa assegurar a melhor conduta no tratamento dessas alterações.

Dentre os métodos objetivos de detecção de alterações auditivas, destaca-se o exame de Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) (CASALI; SANTOS, 2010; ESTEVES *et al.*, 2009; MATAS *et al.*, 2005; ROSA *et al.*, 2014; SOARES *et al.*, 2010). A relevância do uso do PEATE em pacientes com ST consiste, principalmente, em tornar possível: determinar o nível mínimo de resposta auditiva eletrofisiológica; caracterizar o tipo de perda auditiva; e determinar a localização topográfica de eventual lesão em nervo auditivo ou em tronco encefálico (CASALI; SANTOS, 2010; ESTEVES *et al.*, 2009; MATAS *et al.*, 2005).

Diante da escassez de estudos sobre o uso do exame de PEATE e de Emissões Otoacústicas Auditivas Evocadas no diagnóstico de pacientes com ST no Brasil, o presente estudo objetivou: descrever os achados do PEATE e os resultados das Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes (EOAET) em pacientes com síndrome de Turner; avaliar as latências absolutas das ondas I, III e V, os intervalos interpicos I-III, III-V e I-V e a latência interaural; verificar as associações da reposição de estrógeno e do cariótipo com as latências das ondas do PEATE das pacientes com ST; e analisar as associações da reposição de estrógeno e do cariótipo com as respostas das EOAET dessas pacientes.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 SÍNDROME DE TURNER

A síndrome de Turner (ST) foi descrita pela primeira em 1938 por Henry H. Turner, que relatou uma série de casos de meninas com infantilismo sexual, *cubitus valgus* e pescoço alado (GRAVHOLT, 2004; HULTCRANTZ, 2003).

Posteriormente, a ST foi caracterizada por baixa estatura e disgenesia ovariana associada à infertilidade (GAWRON *et al.*, 2008), malformações congênitas (coração e rim) e, aumento do risco de doenças adquiridas (cardiovasculares, otorrinolaringológicas, autoimunes, metabólicas, endócrinas e ortopédicas) (ZENATY *et al.*, 2011). Apesar da inteligência verbal normal, dificuldade no processo de aprendizagem e diminuição da autoestima podem ser observadas em portadoras da ST. Quanto a esse aspecto, Stenberg *et al.* (1999) chegaram à conclusão de que as jovens com síndrome de Turner sofrem de otite média aguda (OMA) recorrente como resultado de alterações na anatomia das suas tubas auditivas (ROUSH *et al.*, 2000).

As mulheres com síndrome de Turner de meia idade, por sua vez, frequentemente se queixam de um rápido início de problemas sociais de audição, devido ao envelhecimento prematuro da orelha (presbiacusia), com uma perda auditiva sensorineural em altas frequências acrescida a um declínio precoce na audição também para médias frequências (STENBERG *et al.*, 1999).

Além das supracitadas, várias outras anormalidades e malformações foram associadas às pacientes com ST, de modo que, atualmente, o cuidado dessas pacientes requer a participação de uma equipe multidisciplinar que envolve endocrinologistas, geneticistas, cardiologistas, otorrinolaringologistas, fonoaudiólogos, oftalmologistas, ortopedistas, gastroenterologistas, ortodontistas e psicólogos (DHOOGHE *et al.*, 2005).

2.1.1 Genética

A ST é causada por uma deleção parcial ou completa de um dos cromossomos X (GAWRON *et al.*, 2008; OLIVEIRA; ALVES, 2011). Nessa síndrome, a monossomia 45,X, caracterizada pela presença de um único cromossomo X em todas as células, é o cariótipo mais frequente (VERVER *et al.*, 2014). Apesar do cariótipo clássico 45,X estar presente em 40 a 60% dos casos, outras anormalidades do cariótipo podem ocorrer na ST, tais como: a duplicação do braço longo (q) do cromossomo X e a perda concomitante do braço curto (p)

para constituir um isocromossomo (isoXq), a formação de anel (rX), deleções do braço curto e longo do cromossomo X (Xp- ou Xq-), mosaicismos (45,X/46,XX) ou cariótipos com a presença de todo o cromossomo Y ou de partes dele (DAVENPORT, 2010; DONALDSON *et al.*, 2006; OLIVEIRA; ALVES, 2011). Outros cariótipos associados a ST (mosaicos) são: 45,X/46,XX; 45,X/46,XiXq; 45,X/46,XY; 45,X/46,XrX, entre outros (DONALDSON *et al.*, 2006; OLIVEIRA; ALVES, 2011).

Após a descoberta do cariótipo, a base genética da síndrome de Turner passou a ser mais bem compreendida com a descoberta do gene *SHOX* (*short stature homeobox*), localizado na região pseudoautossômica do cromossomo X ou do cromossomo Y (DUMANCIC *et al.*, 2010; GRAVHOLT, 2005). O *SHOX* pertence a uma família de genes *homeobox*, reguladores transcricionais e controladores-chave do processo de desenvolvimento (DAVENPORT, 2010; OLIVEIRA; ALVES, 2011).

O *SHOX* está localizado dentro da faringe e no primeiro e segundo arcos do embrião de seis semanas gestacionais em diante. Esses arcos se desenvolvem em maxila, mandíbula e ossículos da orelha média, na orelha externa, e em músculos envolvidos em abertura da tuba auditiva, mastigação, língua, modulação da tensão do palato mole e mudança das expressões faciais. Portanto, a haploinsuficiência da expressão *SHOX* em pacientes com ST provavelmente explica características como: baixa estatura, perda auditiva sensorineural, orelha proeminente, otite média crônica, apneia obstrutiva do sono, problemas de aprendizagem e de motricidade orofuncional (sugar, soprar, comer e articular), além das alterações ortopédicas (encurtamento do quarto metacarpo, *cubitus valgus*, deformidade de Madelung, micrognatia, palato ogival) (DAVENPORT, 2010; DUMANCIC *et al.*, 2010). Outros genes, ainda em investigação, devem contribuir para as demais manifestações dessa síndrome.

2.1.2 Epidemiologia

A síndrome de Turner (ST) afeta, aproximadamente, 1:2000 a 1:5000 meninas nascidas vivas (CORDTS *et al.*, 2011; GAWRON *et al.*, 2008; GRAVHOLT, 2005; HEDERSTIERNA; HULTCRANTZ; ROSENHALL, 2009b; OLIVEIRA; ALVES, 2011; PARKER *et al.*, 2003).

A prevalência da ST pré-natal é muito maior que a pós-natal, indicando uma alta taxa de concepção de fetos com ST. Isso é ilustrado por uma elevada prevalência de cariótipos da síndrome de Turner em amostragem de vilosidades coriônicas (realizadas, em média, na 11^a

semana gestacional) de 392 fetos com ST para 100.000 fetos do sexo feminino, quando comparada com uma prevalência, após amniocentese (16ª semana gestacional) de 176 fetos com ST para 100.000 fetos do sexo feminino (GRAVHOLT, 2005).

Em geral, considera-se que o aparecimento da ST seja esporádico, sem qualquer tendência para se repetir, embora existam casos familiares. Sabe-se que em 1% de todas as gestações, o produto da concepção apresenta uma monossomia X. Uma alta porcentagem desses conceptos acaba sofrendo abortos espontâneos no primeiro trimestre, e apenas os fetos com "formas mais leves" de ST são viáveis (REYES *et al.*, 2013).

2.1.3 Quadro clínico

O diagnóstico de ST deve ser considerado em qualquer indivíduo do sexo feminino com falha de crescimento ou inexplicável atraso puberal ou qualquer conjunto dos seguintes achados clínicos: edema das mãos ou pés, dobras na nuca, anomalias cardíacas à esquerda, especialmente coarctação da aorta ou hipoplasia do coração esquerdo, linha de cabelos baixa, orelhas de implantação baixa, mandíbula pequena, baixa estatura com velocidade de crescimento menor do que o percentil 10 para a idade, marcadamente níveis elevados de FSH (hormônio folículo-estimulante), *cubitus valgus*, hipoplasia de unhas, unhas hiperconvexas e voltadas para cima, múltiplos nevos pigmentados, *fácies*, quarto metacarpo curto, palato arqueado, ou otite média crônica (OMC) (BONDY *et al.*, 2007).

2.1.4 Manifestações clínicas

As manifestações clássicas da ST incluem: disgenesia gonadal bilateral com ovários atróficos (em fita), infantilismo sexual e uma variedade de dismorfias, como, por exemplo: unhas displásicas, linfedema (pés, pernas, pescoço), *cubitus valgus*, múltiplos nevos cutâneos, hipertelorismo mamário, tórax “em barril”, pescoço alado e micrognatia (CORDTS *et al.*, 2011; STENBERG *et al.*, 1998).

Se o desenvolvimento puberal não ocorrer até a idade de 13 anos e se a avaliação hormonal confirmar a suspeita de insuficiência ovariana (hipogonadismo hipergonadotrófico), a reposição hormonal está indicada. O tratamento deve mimetizar uma puberdade normal. No Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Complexo-HUPES/FMB/UFBA, a reposição estrogênica é realizada com estrógenos conjugados, em doses progressivamente crescentes, até que, após 18 a 24 meses, ela seja substituída pelo uso de contraceptivos hormonais.

Insuficiência ovariana e deficiente produção de estrógenos estão presentes na maioria das pacientes com ST, devido à apoptose (morte celular programada) folicular precoce. As células germinativas são normais até a 18ª semana de gestação, quando, então, começam a degenerar. Isso se reflete nos níveis elevados do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo-estimulante (FSH) a partir dos 2 a 5 anos, os quais chegam a valores pós-menopausais na vida adulta. Menos frequentemente, algumas pacientes, até mesmo com cariótipo 45,X, podem apresentar desenvolvimento puberal espontâneo (30%) e ciclos menstruais normais (2 a 5%) (HAGEN *et al.*, 2010; PASQUINO *et al.*, 1997).

Infertilidade em pacientes 45,X é causada pela perda de oócitos nos estágios iniciais da prófase meiótica, antes da fase de paquíteno da meiose, resultando em disgenesia ovariana (CORDTS *et al.*, 2011). A infertilidade pode ser tratada mediante a doação de óvulos, após preparo do útero da paciente para a implantação e desenvolvimento do ovo (FOUDILA; SÖDERSTRÖM-ANTTILA; HOVATTA, 1999).

Até 50% das mulheres adultas com ST podem vir a desenvolver intolerância à glicose e diabetes *mellitus* (DM) tipo 2. Falência da célula beta e resistência insulínica parecem constituir o mecanismo causal do diabetes tipo 2 (BAKALOV *et al.*, 2004). Mais raramente, elas podem desenvolver DM tipo 1.

As pacientes com ST apresentam diminuição da densidade mineral óssea (DMO), devido à deficiente secreção estrogênica, o que as submete a um risco aumentado de fraturas. Por isso, a reposição estrogênica a partir dos 13 anos é fundamental para a aquisição de uma massa óssea adequada (BERTELLONI *et al.*, 2000).

Hipotireoidismo primário adquirido, causado pela Doença de Hashimoto, ocorre em aproximadamente 30% das portadoras da ST (EL-MANSOURY *et al.*, 2005). Ainda não está claro o motivo pelo qual doenças autoimunes como essa e a doença celíaca apresentam elevada prevalência na ST.

As cardiopatias, tanto congênitas como adquiridas, são as principais responsáveis pela mortalidade em pacientes com ST. De um modo geral, 25 a 50% das pacientes têm alguma forma de cardiopatia, que acomete, predominantemente, o coração esquerdo (DONALDSON *et al.*, 2006). As principais cardiopatias congênitas da ST são: válvula aórtica bicúspide (anomalia cardíaca mais comum), coarctação da aorta, dilatação da aorta ascendente, prolapso de válvula mitral e arco aórtico hipoplásico (GRAVHOLT, 2005). As cardiopatias adquiridas incluem a hipertensão arterial, que afeta 30% das meninas e até 50% das mulheres com ST (NATHWANI *et al.*, 2000). Dados epidemiológicos apontam uma maior frequência de doença cardíaca isquêmica (infarto miocárdico e arteriosclerose) nessas pacientes.

Elevações das enzimas hepáticas (alanina-aspartato amino transferases [AST, ALT], fosfatase alcalina [FA], e gama-glutamil transferase [GGT]) constituem um achado frequente na ST, enquanto as bilirrubinas e o tempo de protrombina são normais. Essas alterações parecem ser causadas por distúrbios vasculares congênitos e, em alguns casos, por doença hepática gordurosa do fígado (ROULOT *et al.*, 2004).

Doença inflamatória intestinal ocorre em 2 a 3%, e doença celíaca em até 8% das pacientes com ST (GRAVHOLT, 2005).

Doenças da orelha média têm início na infância, sendo responsáveis por uma parcela da morbidade dessas pacientes (DONALDSON *et al.*, 2006). Otite média aguda recorrente e colesteatoma são os distúrbios mais comuns. Deficiência auditiva condutiva e sensorineural têm sido relatadas em crianças com ST a partir dos seis anos (BATCH, 2002). O diagnóstico e o tratamento precoce (miringotomia, inserção de tubos de ventilação, tonsilectomia e uso de aparelhos auditivos) ajudam a minimizar as consequências dessa complicação (STENBERG *et al.*, 2004). Além dos problemas acima relatados, as pacientes com síndrome de Turner também podem apresentar alterações no sistema auditivo central, que poderiam influenciar o processamento auditivo central (COLEMAN *et al.*, 1994).

O Quadro 1 mostra algumas anormalidades associadas à síndrome de Turner.

Órgão ou sistema	Anormalidades	Frequência (%)
Gonadal	Ausência de desenvolvimento puberal	85
	Infertilidade	98
	Deficiência crônica de estrógeno	95-98
	Insuficiência androgênica	-
Endocrinológico	Baixa estatura	95-100
	Intolerância à glicose	15-50
	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	10
	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	-
	Hipotireoidismo	15
Gastrintestinal	Elevação das enzimas hepáticas	50-80
	Doença celíaca	8
	Doença inflamatória intestinal	2-3
Oftalmológico	Epicanto	20
	Miopia	20
	Estrabismo	15
	Ptose palpebral	10
Otorrinolaringológico	Infecção da orelha média	60
	Déficit auditivo	30
	Deformidades da orelha externa	15
Boca	Micrognatia	60
	Palato ogival	35
	Alteração do desenvolvimento dentário	-
PESCOÇO	Baixa implantação de cabelos	40
	PESCOÇO alado	25
	Excesso de pele na região cervical	25
TÓRAX	TÓRAX “em barril”, hipertelorismo mamário	30
	Mamilos invertidos	5
Pele, unhas, cabelo	Linfedema de mãos e pés	25
	Múltiplos nevos cutâneos	25
	Hipoplasia de unhas	10
	Vitiligo	5
	Alopecia	5
ESQUELETO	Atraso de idade óssea	85
	Diminuição da densidade mineral óssea	50-80
	Cubitus valgus	50
	Encurtamento do 4º metacarpo	35
	Geno valgo	35
	Luxação congênita do quadril	20
	Escoliose	10
	Deformidade de Madelung	5
CARDÍACO	Válvula aórtica bicúspide	14-34
	Coarctação da aorta	7-14
	Dilatação ou aneurisma da aorta	3-42
RENAL	Rins “em ferradura”	10
	Duplicação da pelve renal ou ureter	15
	Aplasia renal	3
PSICOSSOCIAL	Imaturidade emocional	40
	Dificuldades escolares específicas	40

Quadro 1 - Anormalidades associadas à síndrome de Turner

Fonte: Adaptado de GRAVHOLT, 2005

As manifestações clínicas da ST são discretas, apesar da perda completa de um cromossomo sexual. Talvez essa discreção seja resultado do fenômeno de inativação de um dos cromossomos X, por variabilidade fenotípica ou pela teoria do mosaicismo 46,XX oculto (DONALDSON *et al.*, 2006). Porém, Zenaty *et al.* (2011) mostraram que, embora de modo discreto, a existência de problemas otorrinolaringológicos (deficiência auditiva em 26% dos casos) e de doenças cardíacas (12% dos casos) foram responsáveis por uma diminuição da qualidade de vida e da autoestima das pacientes com ST.

2.1.5 Diagnóstico

O diagnóstico de ST requer a ausência completa ou parcial do segundo cromossomo sexual, com ou sem linha de células de mosaicismo. Anormalidades tais como anéis isocromossomos X e Xq são comuns em pacientes com características da ST clássica, e muitos dessas pacientes têm fenótipos indistinguíveis de pacientes com aparentemente monossomia não mosaica X (45,X). Pacientes com pequenas deleções distais do braço curto (Xp-), incluindo o gene SHOX, frequentemente apresentam baixa estatura e outras anomalias esqueléticas relacionadas à ST, mas a maioria delas tem baixo risco de falência ovariana e, geralmente, não deve ser diagnosticada com ST, se a banda Xp22.3 não estiver deletada. Pessoas com deleções do braço longo distal para Xq24 frequentemente têm amenorreia primária ou secundária, sem baixa estatura ou outras características da ST; o diagnóstico de falência ovariana prematura é mais apropriado para elas (BONDY *et al.*, 2007).

O diagnóstico da ST é realizado tardiamente. Savendahl e Davenport (2000), mostraram as seguintes frequências de acordo com a idade ao diagnóstico: ao nascimento (15%), em crianças (21%), na adolescência (26%) e na vida adulta (38%). Dez anos após os estudos de Savendahl e Davenport, Alwan *et al.* (2014), demonstraram que houve uma inversão nessa proporção, e revelaram as seguintes frequências: ao nascimento (33%), na infância (38%), na adolescência (12%) e na idade adulta (17,5%). Não foram encontrados dados relacionados à idade ao diagnóstico da paciente com ST no Brasil.

O diagnóstico é confirmado pela realização do cariótipo em linfócitos de sangue periférico (GRAVHOLT, 2005). Pacientes com cariótipo 45,X/46,XY têm um risco aumentado de desenvolver gonadoblastoma ou germinoma gonadal e, por isso, os ovários devem ser removidos.

2.1.6 Acompanhamento

Um roteiro para o acompanhamento ambulatorial de pacientes com síndrome de Turner é mostrado no Quadro 2.

Ao diagnóstico	Anualmente	A cada 3 a 5 anos
Cariótipo	Função tireoidiana	Ecocardiograma
Ultrassonografia pélvica	Lípides	Densitometria óssea
Ultrassonografia renal	Glicemia	Audiometria
Ecocardiograma	Ureia, creatinina	Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico
Função tireoidiana	ALT, AST	
LH, FSH, estradiol	Perfil lipídico	
Ureia, creatinina, sumário de urina	Idade óssea	
Glicemia		
ALT, AST		
Perfil lipídico		
Anticorpos para doença celíaca		
Idade óssea		
Audiometria		
Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico		
Emissões Otoacústicas Evocadas		
Densitometria óssea		

Quadro 2 - Roteiro para o acompanhamento ambulatorial da Síndrome de Turner (Protocolo do Serviço de Endocrinologia Pediátrica, Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia).

O conhecimento sobre a ST tem aumentado consideravelmente nos últimos anos, o que tem possibilitado o diagnóstico mais precoce da doença e a identificação de suas complicações e dos consequentes tratamentos mais eficazes. No momento, a correção dos problemas cardíacos, a reposição de hormônio do crescimento (GH) com praticamente normalização da altura final e a indução medicamentosa da puberdade e da fertilidade pela doação de oócitos já são realidade.

Menos claras, entretanto, são as causas, os fatores de risco, as apresentações clínicas, o tipo e a gravidade das manifestações otológicas e auditivas, algumas das quais constituem objeto de estudo desta tese.

2.2 PRINCIPAIS ACHADOS AUDIOLÓGICOS ASSOCIADOS A ST

Anderson *et al.* (1969), foram os primeiros a investigar a associação de problemas da audição com a síndrome de Turner (ST). Entretanto, apenas recentemente essa associação tornou-se foco de interesse crescente, tanto na literatura audiológica como endocrinológica (BECKMAN; CONWAY; CADGE, 2004; GÜNGÖR *et al.*, 2000).

Gawlik e Malecka-Tendera (2013) classificaram a deficiência auditiva como um importante problema associado a ST. As pesquisas realizadas por esses autores revelaram que, na população de jovens mulheres com ST (média de idade de 17,3 anos), cerca de metade tinha história de OMA recorrente e 20% eram portadoras de alguma anomalia auricular. Verificou-se que a qualidade de vida foi significativamente menor nas pacientes com distúrbios otológicos afetando até 70% das pacientes, e levando à deficiência auditiva até 90% das pacientes adultas (CAREL *et al.*, 2005).

As perdas auditivas podem ser classificadas em: condutiva, sensorineural e mista (BATCH, 2002; STENBERG *et al.*, 2004). As orelhas externa, média e interna são afetadas e problemas auditivos e malformação de orelha se correlacionam com o cariótipo das pacientes com ST (BATCH, 2002).

2.2.1 Perda auditiva condutiva (PAC)

Existe uma elevada prevalência de otite média (OM) que pode resultar de uma relação anormal entre a tuba auditiva e a orelha média, proveniente da anatomia anormal da base craniana. Como resultado da OM, a perda auditiva condutiva é comum em meninas com ST (BONDY *et al.*, 2007). Durante a adolescência, essas meninas têm sofrido de otite média por um período de tempo maior do que é comum entre as crianças propensas à doença. Mesmo que esses problemas de orelha sejam tratados meticulosamente, algumas orelhas desenvolvem otite média crônica (HULTCRANTZ, 2003). Em pacientes mais jovens, a PAC ocorreu em 38%, e a otite média secretora persistente em 55% (GAWLIK; MALECKA-TENDERA, 2013).

As malformações mais frequentes são a orientação horizontal anormal e o menor comprimento da tuba auditiva, facilitando o acesso de microrganismos da parte nasal da faringe à orelha média (MORIMOTO *et al.*, 2006; ROUSH; DAVENPORT; CARLSON-SMITH, 2000). Isso faz com que as otites médias sejam mais comuns nas pacientes com ST

do que na população em geral (BECKMAN; CONWAY; CADGE, 2004). Segundo Parkin e Walker (2009), as disfunções da tuba auditiva e otite média afetam até 88% dos pacientes com ST. As perdas auditivas condutivas são relatadas em até 70% dos casos. Quanto a esse aspecto, Gawlik e Malecka-Tendera (2013), através de exame otoscópico, identificaram anormalidades timpânicas em 45% das pacientes, com miringoesclerose sendo a condição mais comum.

A prevalência da PAC na ST varia de 10 a 47% (DHOOGE *et al.*, 2005; OLIVEIRA *et al.*, 2013). A etiologia da PAC na ST é multifatorial, sendo causada principalmente por otites médias crônicas ou de repetição. Essas, por sua vez, são consequência de malformações do sistema auricular, levando a disfunção da tuba auditiva, a pneumatização pobre das mastoides e a alterações relacionadas à perda parcial ou completa de um cromossomo X (BERGAMASCHI *et al.*, 2008; GÜNGÖR *et al.*, 2000; HSIEH *et al.*, 2009; ROUSH; DAVENPORT; CARLSON-SMITH, 2000).

2.2.1.1 Idade

A perda auditiva condutiva é mais prevalente em crianças e adolescentes do que em adultos (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2003; BATCH, 2002; STENBERG *et al.*, 2004). Na infância, as meninas com ST costumam ter limiares auditivos normais, os quais podem evoluir para PAC devido a otites médias recorrentes e (ou) otite média crônica (FISH *et al.*, 2009; ROUSH; DAVENPORT; CARLSON-SMITH, 2000). A frequência de infecções auditivas diminui com a idade e crescimento das estruturas faciais, enquanto os distúrbios de orelha média continuam ao longo da adolescência ou até mesmo na fase adulta (BECKMAN; CONWAY; CADGE, 2004).

2.2.1.2 Colesteatoma

A incidência de colesteatoma é mais alta nas crianças com ST do que na população geral, sendo bilateral em 90% dos casos (BERGAMASCHI *et al.*, 2008). O crescimento contínuo da massa tumoral pode levar à corrosão de partes da orelha média e de seus ossículos (martelo, bigorna e estribo), invadindo a mastoide porção pneumatizada do osso temporal do crânio, no qual a orelha está inserida. Se esse crescimento não for detido, podem ocorrer complicações como: perda auditiva, labirintopatia, paralisia facial e, a mais rara e séria de todas, invasão da cavidade craniana pelo tumor. Essa invasão, por sua vez, favorece o

aparecimento de meningites e abscessos cerebrais. Devido à maior frequência dessa associação na infância, o colesteatoma tem efeito mais agressivo nessa fase que na fase adulta (AQUINO; CRUZ FILHO; AQUINO, 2006).

Disfunções imunológicas, com predisposição a infecções recorrentes na orelha não foram documentadas em pacientes com ST (BARRENÄS; LANDIN-WILHELMSSEN; HANSON, 2000).

2.2.1.3 Cariótipo

Pacientes com monossomia 45,X apresentam perda auditiva mais severa e maior ocorrência de anomalias auriculares e OMA recorrente quando comparadas a pacientes com mosaicismos e deleções estruturais (BARRENÄS; LANDIN-WILHELMSSEN; HANSON, 2000; KING *et al.*, 2007). De fato, pacientes com ST têm três vezes mais probabilidade de ter PAC se tiverem cariótipo 45,X ou isocromossomo do que se tiverem mosaicismos ou uma anormalidade estrutural. Isso indica que o cariótipo pode ser utilizado como um prognóstico para futuros problemas de otite média (BARRENÄS; NYLÉN; HANSON, 1999).

Infecções da orelha média, malformações da orelha externa e PAC também estão relacionadas com o grau de supressão do braço curto (p) do cromossomo X (KING *et al.*, 2007; MORIMOTO *et al.*, 2006). A audição deteriora-se mais rapidamente com o aumento da idade em mulheres com supressão total do braço curto (p), em comparação com mulheres com supressão parcial do braço curto (p) ou mosaicismos. Dessa forma, mulheres com supressão total do braço curto (p) apresentam capacidade auditiva inferior àquela obtida a partir de amostra aleatória da população feminina. Assim, quanto menor o número de cópias do braço curto (p) dos genes, tais como SHOX, maior a prevalência de problemas de otite média e malformação auricular (BARRENÄS; NYLÉN; HANSON, 1999).

2.2.1.4 Malformações craniofaciais

Pacientes com ST apresentam maior incidência de fenda palatina que indivíduos da população feminina em geral. Os sinais da ST incluem outras dismorfias palatais como palato estreito, altamente arqueado ou ogival, ou combinação dessas morfologias (MAKISHIMA *et al.*, 2009). Pacientes síndrômicos, com e sem fenda palatina, frequentemente desenvolvem disfunção da tuba auditiva e doença da orelha média (O'MALLEY *et al.*, 2007).

Anormalidades da orelha média e do osso temporal facilitam o desenvolvimento de problemas auditivos. Especificamente, Windle-Taylor *et al.* (1982 *apud* HALL; RICHTER; CHOO, 2009) descreveram a malformação de Mondini como uma dilatação apical no giro basal da cóclea, levando à obstrução da orelha média. Outros autores observaram anormalidades na orientação do meato acústico externo (MAE) e no desenvolvimento do primeiro arco branquial. A variação fenotípica das anormalidades faciais, como fissura ou palato ogival, pode contribuir para a anatomia anormal da tuba auditiva e levar a uma maior incidência de doenças da orelha média nessas pacientes (HALL; RICHTER; CHOO, 2009).

A sintomatologia otorrinolaringológica é evidente em momentos distintos. Primeiramente, a orelha externa da paciente com ST pode apresentar diferentes anormalidades morfológicas para a fusão anômala da cruz superior e inferior da anti-hélix, perda da fossa triangular e hipertrofia da concha. Além disso, pode apresentar anomalias de posição, rotação e inclinação; em geral, é possível ver uma posição baixa, com tamanho maior, com lóbulo da orelha pequeno e eixo longitudinal orientado mais obliquamente para baixo e para frente, se comparado com o normal. Dessa forma, o ângulo vertical é maior que 10°. Essas características podem estar associadas à presença de meato acústico externo tortuoso e restrito, o que proporciona acúmulo de cerume. A alta prevalência de fenômenos inflamatórios da orelha média tende a evoluir para doença crônica supurativa e (ou) colesteatomatosa (SERRA *et al.*, 2003).

Pacientes com fenótipos da ST leves geralmente apresentam otite média, perda auditiva, ou ambos, antes que o diagnóstico da ST seja estabelecido. Por essa razão, no processo de avaliação otorrinolaringológica, a investigação da presença de dismorfismo palatal, especialmente morfologia ogival, é tarefa importante para o diagnóstico da ST. Vale ressaltar que o pronto reconhecimento dessas manifestações acelera o diagnóstico da síndrome e a implementação dos cuidados médicos apropriados (MAKISHIMA *et al.*, 2009).

2.2.1.5 Hormônio do crescimento e IGF-1

Uma vez que a baixa estatura faz parte das manifestações clínicas da ST, pacientes não tratadas atingem uma altura final em torno de 142 a 148cm (LYON; PREECE; GRANT, 1985). O crescimento já é deficiente na vida intrauterina e tende a desacelerar a partir dos 5 a 7 anos (DAVENPORT, *et al.*, 2002). O estirão puberal é ausente, mesmo naquelas meninas que têm desenvolvimento puberal espontâneo.

A secreção do hormônio do crescimento (GH) é relatada como anormal em alguns estudos e normal em outros. No entanto, é consenso que a reposição de hormônio de crescimento (GH) é capaz de, praticamente, normalizar a altura final dessas pacientes. Por essa razão, o GH é um dos medicamentos que têm indicação formal para pacientes com ST, mesmo que tais pacientes não tenham deficiência comprovada desse hormônio (CAREL *et al.*, 1998). Por outro lado, o uso de GH em pacientes com ST pode, em tese, aumentar o risco de diabetes *mellitus* tipo 2, otite média e distúrbios articulares (STEPHURE *et al.*, 2005).

O uso do GH foi associado com um aumento na frequência da otite média (CAREL *et al.*, 2005). Resultados semelhantes foram obtidos em um estudo canadense, no qual se constatou que o tratamento com GH predispõe a disfunções auditivas, otite média e procedimentos cirúrgicos otorrinolaringológicos, o que pode ser explicado por um aumento de tonsilas palatinas e faríngeas durante o uso do GH. Não houve diferenças na acuidade auditiva entre pacientes em uso de GH e pacientes controle (GAWLIK; MALECKA-TENDERA 2013). Quanto a esse aspecto, observou-se também que a diminuição da concentração sérica do IGF-1 (fator de crescimento insulínico tipo 1) tem sido associada a uma maior ocorrência de otite média nas pacientes com ST (BARRENÄS; LANDIN-WILHELMSSEN; HANSON 2000).

Sabe-se que pacientes com ST podem apresentar alterações do eixo GH. Concentrações de IGF-1 podem ser menores do que o normal desde a infância até a idade adulta (OSTBERG *et al.*, 2004). O tratamento com GH não aumenta a ocorrência de problemas de orelha em meninas com ST (DAVENPORT *et al.*, 2010).

2.2.1.6 Densidade mineral óssea (DMO)

As mulheres com ST têm uma alta incidência de deficiência auditiva, o que, por sua vez, pode contribuir para um aumento do risco de fratura óssea, devido ao desequilíbrio postural associado a sintomas otoneurológicos. Além da deficiência auditiva, particularmente do tipo condutiva, mulheres com ST também apresentam baixa DMO, o que aumenta ainda mais o risco de fraturas ósseas nessas pacientes (HAN; CADGE; CONWAY, 2006).

Outras explicações para o maior risco de fraturas podem incluir o aumento da displasia óssea na ST, afetada pelo uso de estrógeno ou hormônio de crescimento na infância. Portanto, o aumento da densidade mineral óssea e a melhora da capacidade auditiva são fatores importantes para reduzir o risco de fraturas nessas pacientes (HAN; CADGE; CONWAY, 2006).

2.2.2 Perda auditiva sensorioneural (PASN)

Segundo Hultcrantz e Sylvén (1997), as pacientes com ST têm um envelhecimento precoce da audição (presbiacusia), que se deteriora rapidamente (ANDERSON *et al.*, 1969; BARRENÄS; LANDIN-WILHELMSSEN; HANSON, 2000; HULTCRANTZ; SYLVÉN; BORG, 1994). Na ST, o aumento da PASN deve-se não apenas às anomalias estruturais da cóclea, mas também à sua degeneração. Essa degeneração começa na infância e afeta, sobretudo, a parte basal da cóclea, que é responsável pelas perdas auditivas sensorioneurais de médias e altas frequências (SERRA *et al.*, 2003).

A prevalência de perdas auditivas sensorioneurais é de difícil determinação devido às diferentes formas de categorização e análise de dados do audiograma (BERGAMASCHI *et al.*, 2008; PARKIN; WALKER, 2009).

A porcentagem das pacientes com PASN (9%), com idade entre 7 e 37 anos, analisados por Oliveira *et al.* (2013) diferiu dos achados de Barrenäs, Nylén e Hanson (1999) que estudaram 115 pacientes com ST, com idades entre 4 e 60 anos, e relataram uma incidência de PASN de 50 a 90%. A porcentagem mais elevada da PASN pode ser explicada pela presença de presbiacusia associada a pacientes que apresentam idades avançadas.

Observa-se, que pacientes com ST, com idades entre cinco e nove anos, apresentam perda auditiva para as médias frequências. Por outro lado, sabe-se que a prevalência de PASN tende a aumentar com a idade. Embora esse tipo de perda auditiva seja um achado comum em adultos, ele também pode ser consequente do processo de envelhecimento prematuro da cóclea ou de seqüela oriunda de otite média recorrente (BARRENÄS; NYLÉN; HANSON, 1999). Outro estudo demonstra que mais de 60% das pacientes com ST apresentaram perda auditiva sensorioneural para alta frequência (8kHz) (GAWLIK; MALECKA-TENDERA, 2013). Embora a PASN progressiva com declínio na faixa de 1,5 a 2 kHz e (ou) perda para alta frequência (4, 6 e 8kHz) seja a questão mais importante na vida adulta das pacientes com ST, essa perda também pode estar precocemente presente na infância, com determinação do uso de prótese auditiva (BONDY *et al.*, 2007).

Mulheres com ST comumente desenvolvem um declínio sensorioneural da audição para médias frequências, desde a infância até no início da idade adulta. Esse declínio é mais prevalente em mulheres com cariótipos 45,X ou 46,XiXq. Nesses cariótipos, o braço curto (p) do cromossomo X é único ou ausente. Segundo Barrenäs, Nylén e Hanson (1999), esse fato sugere que o *locus* de deficiência auditiva está situado no braço curto (p) do cromossomo X.

Esses mesmos autores ainda afirmam que há uma relação dose resposta entre o grau de perda do braço curto (p) e o grau da perda auditiva em ST.

Com o aumento da idade, as pacientes com ST apresentam aumento gradual de perda auditiva para altas frequências, mantendo a audição preservada apenas para as frequências baixas. Quando a perda auditiva das pacientes chega a esse nível, as medidas de reabilitação são normalmente necessárias.

Não há indícios da existência de correlação entre o declínio da audição para alta frequência e o cariótipo (HEDERSTIERNA; HULTCRANTZ; ROSENHALL, 2009b). Por outro lado, Hederstierna, Hultcrantz e Rosenhall (2009b), demonstraram que as mulheres com ST apresentam perda auditiva progressiva que aumenta muito rapidamente na idade adulta, independentemente do cariótipo, da idade na qual a deficiência auditiva começou a se instalar ou do nível de audição inicial.

2.2.2.1 Idade

As pacientes com ST comumente apresentam perda auditiva sensorineural a partir dos 20 anos de idade (BATCH, 2002; STENBERG *et al.*, 2004). Entretanto, como relatado acima, uma parcela significativa das mulheres com ST desenvolve PASN de média frequência, na infância mesmo antes da puberdade (HEDERSTIERNA; HULTCRANTZ; ROSENHALL, 2009a).

Frequentemente, pacientes de 40 anos de idade com ST apresentam audição comparável à de mulheres de 60 anos sem ST. Por essa razão, aproximadamente 27% das mulheres acima de 40 anos com ST usam aparelho auditivo. Assim, enquanto a prevalência de uso de aparelho auditivo em pacientes com idade inferior a 35 anos com ST é de 5%, essa taxa é de 3% em mulheres acima de 60 anos sem ST (HULTCRANTZ; SYLVÉN, 1997).

A taxa de progressão da perda auditiva em jovens e mulheres de meia idade com ST é comparável àquela observada em mulheres normais com idade entre 70 e 89 anos. Os baixos níveis de estrógeno em mulheres com ST podem ser uma das causas que contribuem para o declínio rápido e progressivo da audição (HEDERSTIERNA; HULTCRANTZ; ROSENHALL, 2009b). Quanto a esse aspecto, Gawlik e Malecka-Tendera (2013) confirmaram que a prevalência de PASN aumenta com a idade.

2.2.2.2 Cariótipo

– **Monossomia e isocromossomo**

As descobertas de Hamelin *et al.* (2006) a respeito de um suposto efeito do cromossomo X na PASN sugerem que um gene expresso a partir da origem materna (cromossomo X) pode prevenir o gradual declínio da audição.

Em pacientes com monossomia 45,X ou isocromossomia 46,X,i(Xq), a PASN ocorre tanto para médias, quanto para altas frequências (BECKMAN; CONWAY; CADGE, 2004). No entanto, quando comparados a outros cariótipos, as pacientes com ST apresentam maior prevalência de PASN para altas frequências (BARRENÄS; NYLÉN; HANSON, 1999, BARRENÄS; LANDIN-WILHELMSEN; HANSON, 2000; DHOOGHE *et al.*, 2005; FISH *et al.*, 2009). Tal fato sugere que a perda auditiva parece ser causada por um efeito dose, ligado ao X, haja vista que a audição deteriora mais rapidamente nas pacientes com monossomia completa para o braço Xp. Dessa forma, as pacientes com ST com cariótipos 45,X e 46,X,i(Xq) podem ser comparadas com aquelas com mosaicismos, incluindo uma linhagem celular normal 46,XX (HAMELIN *et al.*, 2006).

Quanto aos achados audiométricos em relação ao cariótipo, descobriu-se que os limiares auditivos em geral foram cerca 10dB piores em adultos com uma monossomia completa Xp em comparação com aqueles com uma monossomia parcial Xp. Isso está de acordo com os achados anteriores em crianças e adultos com ST. Esses resultados suportam a hipótese de que os genes localizados no braço curto do cromossomo X (Xp) são importantes para a audição (VERVER *et al.*, 2014).

– **Supressão do Xp**

Embora haja relação entre a supressão Xp (braço curto do cromossomo X) e perda de audição, a maioria das pacientes com deleção total do braço “p” apresenta monossomia 45,X, na qual ambos os braços “p” (curto) e “q” (longo) estão ausentes. Essa ausência dificulta o mapeamento da perda auditiva para um ou ambos os braços dos cromossomos (KING *et al.*, 2007).

– Herança do X paterno

Pacientes que herdaram o X intacto de sua mãe apresentaram maior média de altura em resposta à reposição do hormônio do crescimento (rGH) e foram menos propensas a ter PASN do que aquelas com X paterno. Esses achados sugerem que um gene (ou genes) expresso a partir do Xmat (cromossomo X materno) pode prevenir o declínio gradual da audição. Curiosamente, as pacientes com cariótipo 46,X,i(Xq) têm a maior incidência de perda auditiva sensorineural, talvez devido à preponderância de Xpat (cromossomo X paterno) nesses indivíduos (HAMELIN *et al.*, 2006).

2.2.2.3 Estrógenos

O papel direto de hormônios sexuais no processamento sensorial, incluindo o sistema auditivo, tem sido escassamente estudado. O estrógeno e outras substâncias esteroides gonadais podem ter efeitos diretos sobre a cóclea e várias vias do sistema auditivo central, que poderiam influenciar o processamento central indiretamente, através de outras vias, e modular o fluxo sanguíneo na cóclea e no cérebro (COLEMAN *et al.*, 1994).

A influência do estrógeno sobre a orelha e audição ainda não foi totalmente investigada. A síndrome de Turner, distúrbio cromossômico (45,X) associado à perda da produção de estrógeno, faz com que as mulheres geralmente desenvolvam uma presbiacusia precoce (STENBERG *et al.*, 1999).

Em estudo realizado por Ostberg *et al.* (2004) foi possível demonstrar que há flutuações na audição durante o ciclo menstrual. Assim, constatou-se a existência de associação entre a perda auditiva e baixos níveis séricos de estradiol em mulheres pós-menopausa. Em estudos posteriores, Han, Cadge e Conway (2006) afirmaram não ser possível determinar se a perda auditiva associada à deficiência de estrógeno era devida à deficiente mineralização da cápsula coclear ou à falta de estimulação de receptores de estrógeno, resultando em um desenvolvimento anormal da orelha interna.

A função auditiva em mulheres com diferentes níveis de estrógeno, na síndrome de Turner (45,X) está associada a frequentes problemas na audição. Uma perda de estrógeno devida à disgenesia ovariana é uma das principais características dessa síndrome. Além de otites médias frequentes na infância, uma perda sensorineural é encontrada na faixa de médias frequências, a qual está correlacionada com o cariótipo e progride ao longo do tempo. A perda auditiva de alta frequência (presbiacusia) é, depois, adicionada à perda auditiva

sensorineural, aos 35 anos de idade, levando a uma perda de audição rápida e a um problema de audição social (HULTCRANTZ; SIMONOSKA; STENBERG, 2006).

Latências do PEATE mais longas também são encontradas nas pacientes com ST. Desde o início da década de 1980, as meninas com síndrome de Turner são tratadas com hormônio de crescimento para aumentar a altura e com estrógeno para desenvolver características sexuais femininas secundárias (HULTCRANTZ; SIMONOSKA; STENBERG, 2006).

Quando comparadas pacientes com ST que fizeram substituição de estrógeno antes e depois da idade de 13 anos, observou-se que a perda de audição sensorineural foi maior no grupo que fez a substituição depois da idade de 13 anos (HULTCRANTZ; SIMONOSKA; STENBERG, 2006). Da mesma forma, quando comparados os grupos de mulheres que apresentaram deficiência de estrógeno por dois anos com período menor, verificou-se que aquelas submetidas à deficiência por dois anos também apresentavam maior risco de desenvolver perda de audição sensorineural (HULTCRANTZ; SIMONOSKA; STENBERG, 2006). Portanto, a idade mostrou associação independente com perda da audição sensorineural (HULTCRANTZ; SIMONOSKA; STENBERG, 2006).

Hoje, ainda há um problema quando se avalia o efeito do uso de estrógenos sobre perda auditiva sensorineural em mulheres com ST, uma vez que a progressão mais grave começa aos 35 anos de idade, e primeiras pacientes a receber o atual regime de hormônio estão prestes a chegar a essa idade. Portanto, ainda se tem de esperar mais alguns anos para avaliar o efeito hormonal em mulheres idosas com síndrome de Turner (HULTCRANTZ; SIMONOSKA; STENBERG, 2006).

Mulheres na menopausa que utilizam a terapia de reposição hormonal (TRH) têm uma audição um pouco melhor do que aquelas que não utilizam essa terapia, o que sugere que a terapia com estrógeno pode retardar a perda de audição. Essa hipótese não foi verificada, mas também não foi contrariada, no estudo realizado por Kim *et al.* (2002) envolvendo 1830 mulheres pós-menopáusicas. Eles verificaram que níveis mais baixos de estradiol sérico podem aumentar significativamente o risco de perda de audição. O número de mulheres que receberam TRH, nesse estudo, foi muito baixo ($n = 56$) para que qualquer efeito significativo da TRH sobre a audição fosse encontrado. Na síndrome de Turner, fetos humanos com deleção de um cromossomo também mostram a presença de receptor de estrógeno (ER) e, por conseguinte, a perda de audição não parece ser devida à perda de um receptor (HULTCRANTZ; SIMONOSKA; STENBERG, 2006).

Bergamaschi *et al.* (2008) sugeriram que o estrógeno influencia na função auditiva, desempenhando um efeito protetor sobre a audição. Estudos complementares realizados por Fish *et al.* (2009) chegaram à conclusão de que meninas com ST, nas quais a falta de estrógeno é uma das principais características, comumente desenvolvem presbiacusia precoce. Dessa forma, é possível afirmar que estrógenos podem ter efeito sobre a perda da audição em pacientes com ST (GAWLIK; MALECKA-TENDERA, 2013). Na população normal, homens idosos têm uma perda auditiva pior, 10 a 25dB, nas frequências altas do que as mulheres da mesma idade (HULTCRANTZ, 2003).

Recentemente, Baxter e Agrawal (2014) realizaram uma pesquisa envolvendo mulheres suecas com síndrome de Turner e constataram que apenas 13% das mulheres com 40 anos de idade ou mais tinham limiares auditivos normais. Embora a perda auditiva condutiva tenha sido atribuída à otite média recorrente na infância, a perda auditiva sensorineural ainda não pôde ser compreendida, tanto no aspecto coclear quanto naqueles envolvendo os componentes de processamento central (BAXTER; AGRAWAL, 2014).

O estrógeno foi associado tanto ao aspecto coclear quanto ao central, e sua presença foi considerada como um fator de proteção auditiva. Nesse estudo, as mulheres sem síndrome de Turner geralmente apresentaram muito menos perda de audição e menores latências no PEATE do que os homens da mesma idade. Vale ressaltar que a variação de exposições ocupacionais não conseguiu explicar essas diferenças. Portanto, concluiu-se que a síndrome de Turner, caracterizada por disgenesia gonadal e a ausência de estrógeno, pode levar tanto a presbiacusia precoce quanto a respostas mais longas do potencial evocado auditivo de tronco encefálico (BAXTER; AGRAWAL, 2014).

2.2.2.4 Hormônio do crescimento e IGF-1

O hormônio do crescimento (GH) e o fator de crescimento insulínico tipo 1 (IGF-1) podem regular o crescimento proliferativo do primórdio ótico, durante o desenvolvimento normal, exercendo um papel importante no aprimoramento das conexões sinápticas ou mielinização. Tal observação levou à hipótese de que a redução dos níveis séricos do IGF-1 ou a dessensibilização das suas vias de sinalização poderiam afetar o crescimento e desenvolvimento do sistema auditivo, conduzindo a uma perda auditiva sensorineural (ROUSH; DAVENPORT; CARLSON-SMITH, 2000).

Barrenäs, Landin-Wilhelmsen e Hanson (2000) mostraram que as alterações auditivas na ST foram relacionadas não só com genótipo, mas também com concentrações séricas de

IGF-1. Ademais, tanto as infecções de orelha média como a PASN foram relacionadas a níveis baixos de IGF-1. Os citados autores ainda demonstraram haver correlação positiva entre a estatura e as concentrações séricas de IGF-1 com a função auditiva.

2.2.2.5 Anormalidades da cóclea e vestíbulo

A PASN resulta da perda de células ciliadas da cóclea ou de lesão neurológica. Fish *et al.* (2009) não encontraram um padrão consistente de malformações cocleares para explicar a ocorrência precoce de perda auditiva sensorineural nas pacientes com ST.

Acredita-se que o envelhecimento prematuro da orelha interna pode ser o resultado de um defeito genético desconhecido. Investigação de possíveis anormalidades morfológicas da cóclea em pacientes com ST pode ajudar a esclarecer a patogênese da perda auditiva sensorineural nessas pacientes. Com base em evidências morfológicas, realizadas através de microscopia, acredita-se que a perda auditiva sensorineural possa estar relacionada com uma deformidade nas células ciliadas externas (CCE) da espira basal da cóclea (FISH *et al.*, 2009).

Hultcrantz, Sylvén e Borg (1994) sugerem que uma deformidade genética é a responsável pelo envelhecimento precoce da cóclea de pacientes com ST em relação a mulheres do grupo controle com idades semelhantes. Os supracitados autores afirmam ainda que tal deformidade poderia explicar as razões pelas quais a PASN tem sido encontrada em crianças e mulheres com ST, particularmente aquelas com cariótipos 45,X e 45,X/46,X,i(Xq).

A ressonância magnética, realizada por El-Mansoury *et al.* (2009), mostrou alterações morfológicas nos ossos parietal e occipital e regiões do cerebelo, especialmente em indivíduos com cariótipo 45,X. A deficiência auditiva na ST provavelmente constitui um sinal indireto de danos na orelha interna. Esses danos incluem um comprometimento do sinal do sistema vestibular para o sistema nervoso central, o que, por sua vez, afeta articulações e músculos reflexos, tônus muscular, propriocepção e equilíbrio corporal (EL-MANSOURY *et al.*, 2009).

2.2.3 Perda auditiva mista (PAM)

A associação da ST com a perda auditiva do tipo mista ainda não está clara. Os estudos incluem diversas perdas auditivas sem fazer qualquer distinção relacionada aos componentes condutivos e sensorineurais (PARKIN; WALKER, 2009). Quanto a esse aspecto, Hultcrantz, Sylvén e Borg (1994) relatam perda auditiva mista permanente como

resultado de otite média recorrente em 12%, em mulheres adultas com ST, enquanto Hultcrantz e Sylvén (1997) relatam taxas de 7,5% de PAM em pacientes com ST.

Visando melhor caracterizar as causas morfológicas e fisiológicas da perda auditiva, Hultcrantz *et al.* (2000) decidiram utilizar um modelo animal adequado, objetivando desenvolver novas terapias que pudessem melhorar a audição e (ou) retardar a perda auditiva progressiva. Os mesmos autores também estabeleceram como importante a realização de estudos sobre a influência de diferentes tratamentos médicos no sistema auditivo. Tratamentos semelhantes também podem ser aplicados e experimentados em camundongo Turner. Uma vez que os camundongos Turner demonstram muitas características da síndrome de Turner humana (ou seja, otite média e perda auditiva de alta frequência progressiva), eles proporcionam uma excelente oportunidade para a triagem de agentes terapêuticos adequados.

As pacientes com ST frequentemente apresentam perda auditiva condutiva, perda auditiva sensorineural e também podem apresentar alteração central. Essas pacientes costumam ter as orelhas avaliadas apenas com o uso de métodos subjetivos, normalmente com base na audiometria tonal. Portanto, torna-se imprescindível ampliar os estudos dos distúrbios relacionados às síndromes genéticas através de métodos objetivos, de modo a permitir uma avaliação mais completa das vias auditivas (GAWRON *et al.*, 2008; HULTCRANTZ *et al.*, 2000).

2.3 POTENCIAL EVOCADO AUDITIVO DE TRONCO ENCEFÁLICO E EMISSÕES OTOACÚSTICAS

2.3.1 Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE)

Várias siglas têm sido utilizadas para designar os potenciais evocados auditivos de tronco encefálico: **BSER** (*brainstem evoked response*), **BAEP** (*brainstem auditory evoked potential*), **BAER** (*brainstem auditory evoked response*). A mais aceita internacionalmente é **ABR** (*auditory brainstem response*). No Brasil, as mais usadas são **PEATE** (potencial evocado auditivo de tronco encefálico) e a sigla **BERA** (*brainstem evoked response audiometric*) (FIGUEIREDO; CASTRO JÚNIOR, 2003).

PEATE é definido como um conjunto de respostas elétricas geradas em vários sítios anatômicos mediante um estímulo auditivo externo. Essa estimulação acústica gera respostas pela ativação sequencial e sincronizada das fibras nervosas ao longo da via auditiva. O PEATE também pode ser definido como um método objetivo e eletrofisiológico de avaliação das vias auditivas (CASALI; SANTOS, 2010; MATAS *et al.*, 2005; ROSA *et al.*, 2014; SOARES *et al.*, 2010). Para realizar o exame, é utilizado um equipamento eletrônico composto por um computador mediador, gerador de sinal acústico, amplificador e registrador. As respostas acontecem após uma estimulação sonora, apresentada por meio de fones de ouvido ou vibrador ósseo (SOARES *et al.*, 2010).

O PEATE consiste no registro da atividade elétrica que ocorre no sistema auditivo, da orelha interna até o tronco encefálico, decorrente de um estímulo acústico. É um exame objetivo, simples e não invasivo para avaliação da função do nervo e tronco. Esse exame consiste na geração de uma série de sete ondas que surgem nos primeiros 10 milissegundos (ms) após a apresentação do estímulo sonoro (CASALI; SANTOS, 2010; ESTEVES *et al.*, 2009; ROSA *et al.*, 2014; SOARES *et al.*, 2010). Dentre os métodos objetivos de avaliação da audição, o potencial evocado auditivo de tronco encefálico é considerado o potencial precoce mais utilizado na prática clínica (MATAS *et al.*, 2005).

Os principais objetivos clínicos do PEATE são: determinação do nível mínimo de resposta auditiva eletrofisiológica, caracterização do tipo de perda auditiva, avaliação da maturação do sistema auditivo central em neonatos, localização topográfica da lesão em nervo auditivo ou em tronco encefálico, monitorização de cirurgias de fossa posterior e

monitorização de pacientes em Centro de Terapia Intensiva (CASALI; SANTOS, 2010; ESTEVES *et al.*, 2009; MATAS *et al.*, 2005).

O PEATE avalia a atividade elétrica da via auditiva ascendente que reside ao longo de todo o caminho do tronco cerebral, segmento responsável pela maioria das funções vitais do organismo. O exame é simples, rápido, objetivo, não invasivo, e não é alternado com hipotermia moderada nem com altas doses de barbitúricos e outros depressores do sistema nervoso central (JARDIM; PERSON; RAPOPORT, 2008). Ele avalia a integridade da via auditiva desde o nervo auditivo até o tronco encefálico e ocorre durante os primeiros 10ms a partir do início da estimulação acústica (MATAS *et al.*, 2005).

Cada onda do PEATE é gerada pela ativação de um componente subcortical da via auditiva. Essas ondas são geradas por ativação sequencial de estruturas da via auditiva e podem ser captadas por eletrodos de superfície posicionados na frente ou no vértex e nos lóbulos ou mastoides do paciente (ROSA *et al.*, 2014).

O PEATE é composto por sete ondas, sendo as ondas I, III e V as mais visíveis e de maiores valores clínicos. Quanto aos sítios geradores dessas ondas, a classificação mais utilizada atualmente é: I - porção distal do nervo auditivo ao tronco encefálico; II - porção proximal do nervo auditivo ao tronco encefálico; III - núcleo coclear; IV - complexo olivar superior; V - lemnisco lateral; VI - colículo inferior e VII - corpo geniculado medial (ESTEVES *et al.*, 2009; SOUSA *et al.*, 2008).

As ondas que compõem esse potencial apresentam um intervalo de tempo entre o estímulo sonoro e a resposta, denominado latência absoluta. Por sua vez, o intervalo de tempo entre as ondas é denominado intervalo ou latência interpico (ROSA *et al.*, 2014). Clinicamente, o registro desse potencial pode ser analisado por diversos parâmetros: morfologia; latência absoluta e amplitude das ondas I, III e V; latências dos intervalos interpicos I-III, III-V e I -V; relação da amplitude e latência I-V e diferença interaural do intervalo I-V ou da latência absoluta da onda V entre as orelhas. As medidas de latências absolutas e intervalos interpicos são as mais extensivamente utilizadas para os propósitos clínicos (ESTEVES *et al.*, 2009; SOARES *et al.*, 2010).

A onda de maior amplitude é a onda V, podendo ser identificada em intensidades próximas ao limiar audiológico do indivíduo. Sua latência também varia sistematicamente com a intensidade, ou seja, quando a intensidade do estímulo é reduzida, sua latência aumenta (MATAS *et al.*, 2005).

Vários autores investigaram a interferência de alguns fatores fisiológicos sobre o registro do PEATE. Tem-se estabelecido que algumas características relacionadas ao próprio

indivíduo, como idade, sexo e alteração hormonal, devem ser levadas em consideração. O prolongamento das latências das ondas em pessoas acima de 60 anos tem sido observado em alguns estudos, mas não em outros (ESTEVES *et al.*, 2009). O PEATE mostra boa correspondência com os limiares psicoacústicos nas frequências de 2000Hz e 4000Hz (HATTON; JANSSEN; STAPELLS, 2012).

Cada serviço deve estabelecer seus valores de normalidade, uma vez que as latências absolutas das ondas dependem de fatores como o parâmetro de estímulo, o equipamento utilizado e as características populacionais (ROSA *et al.*, 2014).

2.3.2 Emissões otoacústicas (EOA)

As EOA são energias sonoras de fraca intensidade que refletem as propriedades micromecânicas e ativas do órgão de Corti, podendo ser captadas no meato acústico externo de forma espontânea ou evocada por estímulo acústico (KEMP, 1978). Foram descobertas em 1978 pelo professor de biofísica da audição do *University College*, em Londres, Dr. David T. Kemp. Podem ser classificadas em: espontâneas, são captadas no MAE na ausência de estimulação acústica; evocadas, quando há captação de energia no MAE em resposta a um estímulo acústico (VASCONCELOS; SERRA; ARAGÃO, 2008).

As Emissões Otoacústicas Evocadas (EOAE) classificam-se em: transitórias ou transientes (EOAET), quando evocadas por um estímulo acústico breve, normalmente um clique, de espectro amplo que abrange um gama de frequências; produto de distorção (EOAEPD), quando evocadas por dois tons puros simultâneos (f_1 e f_2) que, por intermodulação, produzem como resposta um produto de distorção ($2f_1-f_2$); estímulo-frequência (EOAEFF), quando evocadas por sinal contínuo de fraca intensidade na frequência do estímulo apresentado. Essas últimas são menos usadas clinicamente em decorrência de o seu registro oferecer muitas dificuldades técnicas e o tempo de exame ser maior (VASCONCELOS; SERRA; ARAGÃO, 2008).

As EOAE são registradas na grande maioria dos indivíduos que apresentam audição normal sem alteração de orelha média, independentemente de idade e sexo. Sua presença indica a integridade do mecanismo coclear, podendo estabelecer se a resposta acústica obtida em determinada orelha está dentro dos limites da normalidade. A triagem com emissões otoacústicas apresenta menor número de falsos positivos e falsos negativos. Por sua rapidez, seu caráter não invasivo e sua fidedignidade, as EOAE são consideradas como um teste ideal para programas de triagem (VASCONCELOS; SERRA; ARAGÃO, 2008).

2.4 PRINCIPAIS ACHADOS ELETROFISIOLÓGICOS NA SÍNDROME DE TURNER

2.4.1 Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

Pesquisas envolvendo mulheres com ST e com deficiência sensorineural demonstraram que as elevações de limiars de tons puros tinham origem coclear. Outros estudos revelaram que, submetidas à imitanciométrica, essas pacientes apresentaram recrutamento objetivo de Metz¹ (ANDERSON *et al.*, 1969).

Assim, Stenberg *et al.* (1999) resolveram estudar o “camundongo Turner” (X,0) e observaram que, nesse modelo animal, as latências aumentaram e a audição diminuiu precocemente, em comparação com o camundongo controle. A morfologia mostrou a perda das células ciliadas externas (CCE) e das células ciliadas internas (CCI) patológicas em “camundongo Turner”. Esses fatos sugeriram a possibilidade de haver correlação direta entre as latências aumentadas, a audição diminuída e os fatores genéticos associados ou não à falta de estrógeno.

Em um estudo posterior, também ao investigar “camundongo Turner” (39,X), a coloração de receptores de estrógeno alfa (ER α) foi praticamente idêntica àquela encontrada em camundongos normais (STENBERG *et al.*, 2001, 2002). Porém os receptores de estrógeno beta (ER β) mostraram uma fraca ou nenhuma coloração nas células sensoriais (STENBERG *et al.*, 2001, 2002). Concluiu-se que o *down regulation* dos receptores de estrógeno podem ser a causa desses resultados, haja vista que os camundongos Turner carecem desse hormônio. Além disso, sabe-se que, após a ovariectomia em ratas, os receptores de estrógeno são *down regulated* no útero. Esses camundongos apresentam latências de PEATE mais longas, semelhantes às encontradas em pacientes com ST. Esse fato pode indicar um componente central, além de danos nas células ciliadas (HULTCRANTZ *et al.*, 2000).

Uma vez que a perda dos ER β com a idade aumentam a degeneração neuronal no cérebro, os efeitos auditivos centrais devem ser considerados (WANG *et al.*, 2001). Em um dos fetos Turner, uma cóclea encurtada foi vista. Isso poderia reforçar a hipótese de que as

¹ O recrutamento objetivo de Metz, é definido como sendo a diferença entre o limiar da via aérea e o reflexo acústico estapediano contralateral que resulta em 60dB ou menos em pacientes com perda auditiva sensorineural (LINARES, 2011). Gelfand (1989), Jerger S. e Jerger J. (1989) *apud* Conselhos Federal e Regionais de Fonoaudiologia (2013) consideram como reflexos presentes diminuídos quando a diferença entre o reflexo contralateral e o limiar auditivo for de 65dB ou menos.

deficiências auditivas na ST podem estar relacionadas com os distúrbios de crescimento das pacientes (BARRENÄS; LANDIN-WILHELMSSEN; HANSON, 2000).

Ninhada de camundongo 39,X apresentou limiares auditivos similares em função da idade, assim como o camundongo CBA/Ca. Os camundongos Turner 39,X mostraram uma diferença no padrão de sensibilidade auditiva em comparação com os camundongos CBA/Ca. Essa diferença foi particularmente evidente na região de alta frequência. Com cinco meses de idade, os camundongos Turner apresentaram mudança de limiar normal. Ao comparar esses camundongos com animais de um ano de idade, decréscimos adicionais na sensibilidade foram encontrados no camundongo Turner. Nessa idade, esses camundongos mostraram uma mudança de limiar de cerca de 20dB nas frequências mais altas, no entanto as frequências mais baixas não foram tão fortemente afetadas. Com o aumento da idade, foram encontradas mais perdas do tronco encefálico (HULTCRANTZ *et al.*, 2000).

Os camundongos Turner com 18 meses de idade mostraram uma mudança no limiar nas frequências altas de 30 a 50dB e mudança no limiar nas frequências mais baixas de 20 a 30dB. Essas descobertas demonstraram claramente uma perda da sensibilidade auditiva dependente da idade, de acordo com as avaliações realizadas através do PEATE. Durante o primeiro ano de vida, a perda auditiva progrediu rapidamente nas regiões de altas e médias frequências em comparação com o camundongo CBA/Ca. A progressão da perda auditiva continuou em um ritmo substancial ao longo do ano seguinte de vida (HULTCRANTZ *et al.*, 2000).

Coleman *et al.* (1994) relataram que as ratas ovariectomizadas tinham PEATE com latências médias mais longas, especialmente entre as ondas I e II, e que o prolongamento foi revertido através de tratamento com estrógeno. Esses resultados estão de acordo com as latências mais longas nos camundongos Turner, que não têm estrógeno naturalmente (HULTCRANTZ *et al.*, 2000).

As latências da primeira onda do PEATE foram determinadas para jovens camundongos CBA/Ca e camundongos Turner de idades diferentes. A latência para os camundongos CBA/Ca a 40dBNPS (decibel nível de pressão sonora) foi de 3,1ms, e a latência diminuiu para 2,4ms a 90dBNPS. As latências obtidas a partir dos camundongos Turner foram divididas em duas populações. A primeira era constituída de três camundongos que mostravam um aumento moderado nos limiares do PEATE (entre 55 e 60dBNPS) e as medidas de latências que foram um pouco atrasadas variando entre 2,9 e 2,6ms em seus respectivos valores limites do PEATE (HULTCRANTZ *et al.*, 2000).

O PEATE do camundongo Turner mostrou uma perda auditiva progressiva na região de alta frequência maior que a perda auditiva encontrada nos camundongos controle, além de terem apresentado latências aumentadas da onda I (HULTCRANTZ *et al.*, 2000). A perda das CCE foi aparente na espira basal da cóclea dos camundongos Turner. Esses resultados indicam que problemas de audição no camundongo Turner parecem ser de origem coclear com um componente do nervo auditivo (VIII par craniano). Vale ressaltar que esse modelo de camundongo Turner parece apresentar problemas auditivos bastante semelhantes àqueles encontrados em seres humanos, e pode, portanto, ser utilizado como modelo no estudo da patologia auditiva relacionada a essa síndrome (HULTCRANTZ *et al.*, 2000).

Güngör *et al.* (2000) realizaram PEATE em 70 orelhas de pacientes Turner. Eles observaram que as latências da onda I e III em pacientes ST foram significativamente maiores do que as dos controles normais ($p < 0,05$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as latências interpicos I-III, III-V, IV e o pico médio de latência da onda V dos pacientes e controles ($p > 0,05$).

Nas ratas, as latências prolongadas do PEATE foram observadas após a ovariectomia, com uma reversão após reposição com estrógeno (HULTCRANTZ; SIMONOSKA; STENBERG, 2006). Esses autores propuseram que o estrógeno altera a atividade, tanto da estrutura auditiva periférica quanto da estrutura auditiva central. Eles também sugeriram que existe uma faixa ótima para a redução da latência originária do tratamento com estrógeno.

Em um camundongo naturalmente deficiente de estrógeno, o “camundongo Turner” (39,X), perda auditiva precoce e latências do PEATE mais longas também têm sido observadas (HULTCRANTZ; SIMONOSKA; STENBERG, 2006). O conteúdo dos receptores de estrógeno foi investigado nesse camundongo, e uma coloração geralmente fraca das células ciliadas internas do órgão de Corti foi encontrada. Esse fato demonstra que há diferença entre o “camundongo Turner” (39,X) e camundongos normais (HULTCRANTZ; SIMONOSKA; STENBERG, 2006).

Em um grupo de pacientes com ST, onde a perda auditiva sensorineural foi constatada (quatro pacientes), os resultados obtidos no PEATE também mostraram um aumento da onda I em duas pacientes. Não obstante, nenhuma variabilidade do intervalo temporal foi encontrada nas quatro pacientes examinadas (SERRA *et al.*, 2003). Por outro lado, Hultcrantz (2003) observou que é comum encontrar um declínio sensorineural para as frequências médias em garotas jovens com ST, mas isso raramente leva à perda auditiva. Ao longo do tempo, o declínio se torna mais largo e profundo, levando a problemas de audição e consequentes problemas sociais decorrentes dessa perda.

Recentemente, foi demonstrado que ratas ovariectomizadas tratadas com estrógeno mostraram mudanças das latências do PEATE (HULTCRANTZ, 2003). Estudos em animais mostraram que ER estão presentes na orelha interna de camundongo ST (o qual não produz estrógeno), o rato β nocauteado (que falta um ER) e o ovariectomizado, ratos tratados com estrógeno. Isso pode indicar que pelo menos alguns dos problemas relacionados com a audição na ST não são causadas por falta de ER. Embora existam indícios de que o estrógeno pode ter um efeito benéfico sobre a audição, são necessárias novas investigações (HULTCRANTZ, 2003).

Os camundongos Turner mostraram a perda de resposta auditiva de tronco encefálico com aumento da idade, o que pode estar relacionado com a falta de estrógeno (GAWRON *et al.*, 2008). Essa hipótese havia sido confirmada por Coleman *et al.* (1994), que mostraram melhora nos valores de latências do PEATE em camundongos ovariectomizadas, após tratamento com reposição hormonal.

Gawron *et al.* (2008) apontaram que todas as latências do PEATE foram significativamente prolongadas em pacientes com ST, quando comparadas às do grupo controle. A morfologia da resposta foi alterada em 14,7% dos casos. O percentual dos distúrbios na cóclea e em partes superiores da via auditiva ao tronco encefálico em pacientes com mosaicismos, foi 45,4 e 40,9%, enquanto que, em pacientes com monossomia, foi 68,9 e 62%. Além dos resultados que refletem diferentes distúrbios cocleares, os resultados do PEATE revelaram diminuição da função do nervo coclear. Acredita-se que essa diminuição de função esteja relacionada a um tipo de distúrbio neuropático (GAWRON *et al.*, 2008).

Em 2001, Stenberg *et al.* mapearam receptores com estrógenos imunohistoquímicos na orelha interna humana e, em 2002, também fizeram esse mapeamento em ratas com Turner. Em 2003, esses autores, estudaram um efeito de estrógenos e anti-estrógenos em receptores de estrógeno na cóclea de ratas ovariectomizadas. No entanto, no estudo realizado por Bergamaschi *et al.* (2008) nenhuma associação significativa entre terapia com reposição de estrógeno e PASN foi encontrada.

Doenças otológicas e perda auditiva são muito frequentes em pacientes com ST. Portanto, ressalta-se que a ST não é apenas um fator de risco para doenças de orelha média crônica que podem começar na primeira infância, mas é também uma condição de danos auditivos e, subsequente desabilidade, que pode aparecer precocemente ou durante a puberdade. Assim sendo, as pacientes com ST devem ser submetidas a acompanhamento audiológico e otológico regular e adequado pelo menos uma vez ao ano. Se essas pacientes

apresentarem problemas otológicos, os acompanhamentos devem acontecer com maior frequência (BERGAMASCHI *et al.*, 2008).

Em se tratando de pacientes com ST, é preciso começar a terapia adequada para as doenças de orelha média e para identificar perdas auditivas em estágios precoces, visando assim, a reduzir o impacto em funções sociais, acadêmicas e realizações de trabalho. Pacientes com idade pré-escolar devem ser cuidadosamente examinadas uma vez que a perda auditiva pode ser percebida nessa idade, e pode ser confundida com problemas como retardo mental e déficit de aprendizado (BERGAMASCHI *et al.*, 2008).

Gawron *et al.* (2008) realizaram estudo envolvendo pacientes com ST e identificaram alteração no PEATE em 53 (52,0%) orelhas, a maioria dos distúrbios abrangeu alongamento das latências absolutas, onda I estava alongada em 25 (24,5%) orelhas, latência isolada da onda V em 1 caso e todas as latências absolutas em 27 (26,5%) casos (GAWRON *et al.*, 2008). Todas as latências absolutas do PEATE foram prolongadas com significância estatística em pacientes com ST na comparação com o grupo controle. A morfologia da resposta foi distorcida em 15 (14,7%) orelhas. Os distúrbios auditivos em relação ao genótipo das pacientes foram avaliados. Além dos resultados que refletem diferentes distúrbios cocleares, os resultados do PEATE revelaram que a função do nervo coclear estava prejudicada no nível do tronco cerebral. Esse prejuízo pode ser causado por um tipo de distúrbio neuropático (GAWRON *et al.*, 2008).

Em pesquisa realizada por Hederstierna, Hultcrantz e Rosenhall (2009b), PEATE foi registrado. Eles observaram que em casos de PASN, as latências das ondas do PEATE, que estão dentro dos intervalos observados em indivíduos com audição normal, ou com um aumento moderado da onda de latência V de 0,1ms ou menos por 10dB de perda auditiva em 4kHz, excedendo 50dBNA, são fortes indicativos de perda auditiva coclear. Esses autores demonstraram ainda que a perda auditiva retrococlear, por exemplo, devido a *schwannoma* vestibular, faz com que haja significativo prolongamento das ondas do PEATE. Lesões de tronco encefálico causam perda ou prolongamentos de latência e distúrbios de configuração das ondas do PEATE. Neuropatia auditiva também provoca severa anormalidade das respostas do PEATE.

Hederstierna, Hultcrantz e Rosenhall (2009b) desenvolveram estudos nos quais as ondas do PEATE de latência V estavam dentro da referência média +2DP (desvio padrão) em 27 de 30 mulheres com ST. Vinte desses casos tiveram ligeira a moderada deficiência na audição, declínios de média frequência, ou deficiência isolada para alta frequência. Nesse estudo, três casos apresentaram registros do PEATE anormais. Uma mulher apresentou

latência da onda V simetricamente prolongada em ambas às orelhas. Não houve diferença na latência interaural; os índices de reconhecimento de fala no ruído foram normais em ambas às orelhas, assim como os resultados audiométricos. Nesse caso, com razoável segurança isso exclui a neuropatia auditiva, patologia retrococlear e lesão de tronco encefálico.

Como já foi mencionado, as latências médias do PEATE nos casos de ST não foram significativamente prolongadas em comparação aos controles. Pelo contrário, as ondas do PEATE de latências V foram um pouco menores no grupo com ST em relação ao grupo controle, e a diferença foi estatisticamente significativa para a onda V (HEDERSTIERNA; HULTCRANTZ; ROSENHALL, 2009b). Esse achado intrigante pode ser explicado pelas diferenças anatômicas relacionadas com o comprimento mais curto do nervo coclear. No entanto, há relatos contraditórios na literatura sobre o conceito de que as diferenças de tamanho de estruturas anatômicas pode ser a base para as diferenças de gênero nas latências do PEATE. Em estudos anteriores envolvendo “ratos Turner” com perda profunda de audição, latências prolongadas em onda I foram encontradas. Em mulheres com ST, latências absolutas do PEATE prolongadas têm sido relatadas (HEDERSTIERNA; HULTCRANTZ; ROSENHALL, 2009b).

O PEATE anormal pode sugerir função coclear prejudicada, nesse caso, pode ser causado por um distúrbio neuropático ou defeito no gânglio espiral. De fato, “camundongos Turner” apresentam uma perda de potencial evocado auditivo com o aumento da idade. Tem-se especulado que os estrógenos possuem um efeito protetor sobre a audição. Pesquisas demonstram que um camundongo com receptor de estrógeno- β nocauteado (BERKO) desenvolve hipocelularidade neural no córtex somatossensorial. Por outro lado, camundongos BERKO são mais suscetíveis a problemas de audição. Estudos apontam, como foi relatado anteriormente, que há melhora do PEATE em ratas ovariectomizadas, após reposição de estrógeno (STENBERG *et al.*, 2002). No entanto, estudos demonstram que o risco de desenvolver PASN na ST foi maior quando a reposição de estrógeno começou depois dos 13 anos de idade, ou quando as mulheres apresentavam deficiência de estrógeno por mais de dois anos (HAN; CADGE; CONWAY, 2006; MELTSER *et al.*, 2008; WANG *et al.*, 2001).

Não se sabe se a deficiência auditiva associada à carência de estrógeno é devida à pobre mineralização da cápsula coclear ou à falta de estimulação dos receptores de estrógeno, resultando em um desenvolvimento anormal da orelha interna. Esse efeito protetor do estrógeno sobre a audição não pôde ser confirmado por estudos envolvendo pacientes com ST (ALVES; OLIVEIRA, 2014; HAN; CADGE; CONWAY, 2006; MELTSER *et al.*, 2008; WANG *et al.*, 2001).

Em pacientes com ST, Bergamaschi *et al.* (2008) recomendam que sejam adotados os seguintes procedimentos: realização de um exame de PEATE com varredura neonatal; uma primeira avaliação com audiometria de respostas condicionadas de 18 a 24 meses de vida; e um acompanhamento anual com avaliações otorrinolaringológica e audiológica.

2.4.2 Emissões otoacústicas evocadas

Serra *et al.* (2003), após submeterem 21 pacientes com ST a EOAET, verificaram a presença de resposta em seis pacientes (12 orelhas) e a ausência em 15 pacientes (28 orelhas).

Gawron *et al.* (2008) realizaram estudos envolvendo pacientes com ST e identificaram que distúrbios na EOAEPD estavam presentes em 32 (41,4%) orelhas; esses resultados corresponderam quase completamente com a audiometria tonal.

As amplitudes das EOAET, em mulheres com ST, não diferiram das referências quando o limiar auditivo foi de 30dBNA ou melhor. Todas as mulheres com ST e com EOAET identificáveis apresentaram resultados normais no PEATE, eliminando, assim, a probabilidade de neuropatia auditiva (HEDERSTIERNA, HULTCRANTZ E ROSENHALL, 2009b).

2.5 ACOMPANHAMENTO AUDIOLÓGICO, EVOLUÇÃO, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O acompanhamento audiológico de todas as pacientes com ST é fundamental, independentemente de apresentarem ou não uma história de audição normal (OSTBERG *et al.*, 2004). A única forma de reduzir a perda auditiva em mulheres com ST está relacionada com o diagnóstico e o tratamento precoce dos problemas otorrinolaringológicos, principalmente no período da infância das pacientes (OSTBERG *et al.*, 2004). Dada à alta prevalência da ST, fonoaudiólogos e outros profissionais de saúde devem estar bem informados acerca dos prognósticos e resultados potenciais de tratamentos envolvendo suas pacientes. A informação é ferramenta indispensável não só na identificação precoce dos problemas otorrinolaringológicos, como também no processo de escolha e implementação da intervenção adequada (DHOOGHE *et al.*, 2005).

Deve ser dada maior prioridade aos cuidados dos problemas otológicos na infância de pacientes com ST, assim como na prevenção das consequências desses problemas, em longo prazo, na vida adulta (CAREL *et al.*, 2005). O aumento da vigilância por efusões de orelha média deve ocorrer em meninas com ST até pelo menos de 7 a 8 anos de idade, e por mais tempo para aquelas com um histórico de OM. A avaliação deve incluir otoscopia, de preferência otoscopia pneumática, imitanciometria, ou ambas pelo menos anualmente (BONDY *et al.*, 2007).

A terapia para otite média em meninas com ST deve ser administrada de forma agressiva, devido ao significativo impacto que a perda auditiva pode gerar na fala, no desenvolvimento da linguagem e no risco de formação de colesteatoma naquelas com otorreia persistente. Meninas com ST devem ser avaliadas quanto à persistência de fluido da orelha média durante o período de aproximadamente 6 a 10 semanas após um episódio de OM aguda para documentar se a efusão foi eliminada. Meninas que têm efusões de orelha média persistentes por mais de três meses ou episódios recorrentes de OM aguda (supurativa) devem ser encaminhadas para um especialista em otorrinolaringologia. Cirurgias comuns para OM recorrentes e problemas nas vias aéreas incluem a colocação de tubo de ventilação, amigdalectomia e adenoidectomia (BONDY *et al.*, 2007).

A remoção das adenoides pode agravar a disfunção palatal e influenciar negativamente a qualidade da fala e, portanto, esses são fatores que devem ser levados em consideração antes da cirurgia. Meninas ou mulheres com diagnóstico de ST em idade mais avançada devem ser

encaminhadas para um fonoaudiólogo, no momento do diagnóstico. Para aquelas com história de OM ou perda auditiva, as avaliações audiológicas são recomendadas anualmente ou de acordo com o fonoaudiólogo responsável. Nas meninas mais velhas e mulheres com ST sem história de perda auditiva, a vigilância audiológica deve ser garantida a cada dois ou três anos. O tratamento assíduo de problemas de orelha, nariz e garganta na infância e o ato de evitar possíveis lesões adicionais à orelha interna podem reduzir o risco de perda de audição (BONDY *et al.*, 2007).

Devido à complexidade e à multiplicidade de manifestações clínicas relacionadas à síndrome de Turner, o tratamento das pacientes deve envolver uma equipe multidisciplinar (MORGAN, 2007). Dessa maneira, os profissionais da área de saúde devem saber diferenciar as principais características das PAC e das PASN na síndrome de Turner. A partir da compilação de vários estudos foi possível listar as principais características das perdas auditivas presentes na síndrome de Turner (Quadro 3) (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2003; ASHA, 2005; BARRENÄS; LANDIN-WILHELMSSEN; HANSON, 2000; BECKMAN; CONWAY; CADGE, 2004; DHOOGHE *et al.*, 2005; FISH *et al.*, 2009; HALL; RICHTER; CHOO, 2009; HAMELIN *et al.*, 2006; HAN; CADGE; CONWAY, 2006; HEDERSTIERNA; HULTCRANTZ; ROSENHALL, 2009a, 2009b; HULTCRANTZ; SYLVÉN, 1997; HSIEH *et al.*, 2009; KING *et al.*, 2007; SERRA *et al.*, 2003).

Características	PAC	PASN
Idade	Pacientes mais jovens	Pacientes mais velhas
Alterações da orelha média	Sim	Não
Alterações da orelha interna	Não	Sim
Malformações craniofaciais	Sim	Não
(Genótipo) Monossomia 45,X	Sim	Sim
Otites médias	Sim	Não
Diminuição do nível sérico do IGF-1	Sim	Sim
Caráter progressivo	Não	Sim
Diminuição do nível sérico de estrógenos	Não	Sim
Diminuição da densidade mineral óssea	Sim	Não
Herança do X paterno	Não	Sim
Deleção do braço curto “p” do cromossomo X	Sim	Sim
Deleção do braço longo “q” do cromossomo X	Não	Sim
Alterações do nervo vestibulococlear (nervo auditivo)	Não	Sim
Prevalência	10 a 47%	50-90%
Diagnóstico	Avaliação audiológica	Avaliação audiológica
Tratamento	Farmacoterapia, cirurgia otológica e aparelho auditivo	Aparelho auditivo/Implante coclear

Quadro 3 - Características das perdas auditivas condutiva e sensorineural na síndrome de Turner.

Por outro lado, as pacientes devem ser informadas a respeito das otites e suas consequências. Crianças com otite média recorrente precisam ser acompanhadas em intervalos regulares, visando a minimizar as sequelas. Pacientes com deficiências auditivas devem ser instruídas a usar aparelho auditivo com o objetivo de reduzir os efeitos deletérios da perda auditiva na sua vida social (HULTCRANTZ; SYLVÉN, 1997). É recomendável que as pacientes mais velhas, portadoras de PASN, sejam orientadas de forma a ter consciência da importância de se submeter aos exames audiométricos a cada intervalo de três ou cinco anos (BARRENÄS; NYLÉN; HANSON, 1999).

A perda auditiva em mulheres com ST não é um sinal clinicamente evidente na maioria dos casos (GAWRON *et al.*, 2008), o que reforça a necessidade de avaliação auditiva completa regularmente.

Exame otológico regular é essencial, uma vez que 17% dos adolescentes e 60% dos adultos com ST desenvolvem PASN. Em pacientes mais jovens, a PAC foi mais comum. Diretrizes recentes recomendam a triagem pelo menos a cada dois ou três anos em todos os pacientes assintomáticos, e, mais frequentemente, em pessoas com perda auditiva diagnosticada ou novos sintomas de problemas auditivos (GAWLIK; MALECKA-TENDERA, 2013).

A imitanciometria é indicada para verificar a condição da orelha média (por exemplo, a continuidade da membrana timpânica, a pressão da orelha média, a presença de reflexo do músculo estapédio); a tomografia computadorizada de osso temporal é indicada para pacientes com doença da orelha média progressiva e colesteatoma; o PEATE deve ser solicitado quando há necessidade de investigar danos nas vias auditivas centrais; e as EOAE podem ser indicadas para avaliar se as células ciliadas externas estão funcionando corretamente (ALVES; OLIVEIRA, 2014).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever os achados do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) e os resultados das Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes (EOAET) em pacientes com síndrome de Turner.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Verificar as associações da reposição de estrógeno e do cariótipo com as latências das ondas do PEATE das pacientes com síndrome de Turner.
2. Analisar as associações da reposição de estrógeno e do cariótipo com as respostas das Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes (EOAET) das pacientes com Síndrome de Turner.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO

Este trabalho consistiu de estudo de corte transversal, de natureza quantitativa, envolvendo uma amostra de conveniência.

4.2 POPULAÇÃO

A população do estudo foi constituída por todas as pacientes com diagnóstico de síndrome de Turner, com idades entre 7 e 29 anos, acompanhadas nos Ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica e Genética do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (UFBA) e nos Ambulatórios do Centro de Diabetes e Endocrinologia da Bahia (SESAB). O estudo foi realizado nas instalações da Clínica Escola do Curso de Fonoaudiologia, sediada no Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

4.2.1 Amostra

Trata-se de amostra de conveniência. Dessa população, 30 indivíduos aceitaram participar do estudo.

4.2.2 Critérios de inclusão

- Ausência de comprometimentos neurológicos.
- Ter idade igual ou superior a sete anos, a fim de utilizar a mesma classificação da audiometria tonal e vocal de adultos.
- Meato acústico externo (MAE) sem obstrução.

4.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

4.3.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

As participantes e seus responsáveis legais foram informados sobre o teor do estudo, e esclarecidos a respeito dos objetivos da pesquisa. Dessa forma, apenas após a assinatura voluntária do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A), as pacientes foram incluídas na pesquisa.

4.3.2 Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

Este trabalho foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) sob o protocolo nº32/12 (Anexo A).

A concepção deste estudo seguiu os Critérios de Ética em Pesquisas com Seres Humanos e, portanto, está de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 196/96.

4.4 COLETA DE DADOS

4.4.1 Materiais

Para a realização das avaliações, foram utilizados os seguintes materiais e equipamentos:

- Protocolo de coleta da história clínica da paciente.
- Otoscópio da marca *Welch Allyn*, para a realização da inspeção visual do meato acústico externo.
- Analisador de orelha média marca *Interacoustics*, modelos AZ-7 ou AT235 [ANSI S3.39-1987 (R2012)], para realização das medidas de imitância acústica.
- Audiômetros marca *Interacoustics*, modelos AC33 ou AD229b e fones de ouvido supra-aurais modelo TDH-39, atendendo aos padrões ANSI S3.6, IEC 60645, ISO 8253, ISO 389. Cabine acústica de acordo a norma ANSI S3.1-1991.
- Equipamento para realizar os PEATE e as EOAET, marca *Interacoustics*, modelo *Eclipse* EP-15. Esse equipamento consistiu de um computador desktop, um gerador de estímulos acústicos, um mediador, quatro eletrodos descartáveis, fones e inserção modelo *EarTone* e sonda para captar as EOAET.
- Pasta abrasiva, para limpeza da pele.

4.4.2 Procedimentos

As participantes foram submetidas a avaliações audiológicas e eletrofisiológicas da audição de acordo com os procedimentos constantes no fluxograma da Figura 1.

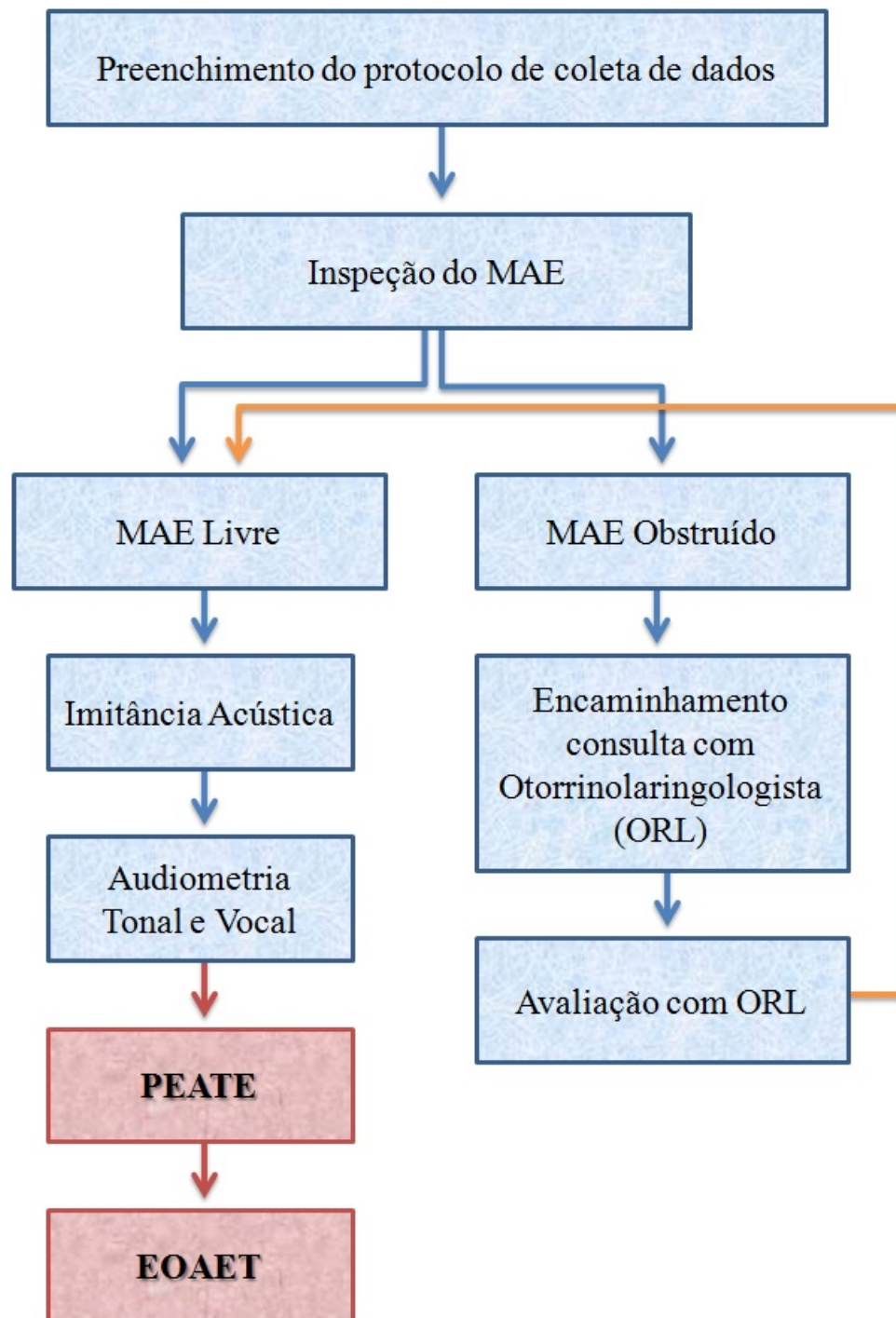


Figura 1 - Fluxograma dos procedimentos realizados.

4.4.2.1 Protocolo de coleta de dados

Inicialmente, para obtenção da história clínica das pacientes, foi aplicado um questionário a cada uma delas (Apêndice B).

4.4.2.2 Revisão de prontuário

Para complementar as informações necessárias a esta pesquisa, foram coletados os dados referentes ao diagnóstico da síndrome de Turner, cariótipo, idade ao diagnóstico, tratamento com estrógeno e GH das pacientes, utilizando-se, para isso, os documentos contidos nos seus prontuários médicos.

4.4.2.3 Coleta dos dados das avaliações audiológicas e eletrofisiológicas da audição

A fim de verificar a existência de possíveis obstruções por presença de cerume ou corpo estranho, foi realizada a inspeção do meato acústico externo. Essa verificação teve como propósito identificar as pacientes que estavam impedidas de realizar as avaliações naquele momento.

I - Avaliação audiológica

A avaliação audiológica constou de medidas de imitância acústica, audiometria tonal liminar e audiometria vocal.

- **Imitância acústica ou imitanciometria** - Esse teste foi realizado com tom de prova de 226Hz. O timpanograma utilizou a classificação utilizada por Jerger (1970) em: tipo **A** – mobilidade normal do sistema tímpano-ossicular; tipo **Ar** – baixa mobilidade do sistema tímpano-ossicular, tipo **Ad** – hiper mobilidade do sistema tímpano-ossicular; tipo **B** – ausência de mobilidade do sistema tímpano-ossicular; e tipo **C** – pressão de ar da orelha média desviada para pressão negativa. Observou-se a presença ou ausência de reflexos acústicos estapedianos contralaterais, considerando normais os que apareceram na faixa de 70 a 100dB acima do limiar auditivo (MUNHOZ *et al.*, 2000). Descartada a presença de obstruções do MAE, foi realizado o exame de imitanciometria, com a finalidade de avaliar as condições da orelha média e da tuba auditiva. Esse exame também permitiu a avaliação dos reflexos acústicos estapedianos contralaterais, visando identificar possíveis afecções cocleares e lesões retrococleares.
- **Audiometria tonal liminar** - Por intermédio de condução aérea e óssea foram determinados os limites de audição de tom puro em decibel nível de audição

(dBNA). A audiometria tonal por via aérea foi realizada por meio de fones de ouvido supra-aurais, em cabina acústica (cabina à prova de som). Cada uma das pacientes foi orientada a levantar a mão sempre que o estímulo acústico fosse ouvido. A audiometria tonal por via óssea foi realizada por meio de vibrador ósseo, em cabina acústica, quando os limiares por via aérea foram iguais ou maiores que 25dBNA. Na audiometria por via aérea, foram testadas as frequências de 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000 e 8000Hz. Os tipos de perda auditiva foram classificados de acordo com os critérios propostos por Munhoz *et al.* (2000) em: perda auditiva condutiva, perda auditiva sensorineural e perda auditiva mista. O grau da perda auditiva foi classificado de acordo com os critérios propostos por Lloyd e Kaplan (1978) em: leve (26-40dBNA); moderada (41-55dBNA); moderadamente severa (56-70dBNA); severa (71-90dBNA); e profunda (>90dBNA). Para classificar o grau de perda auditiva, utiliza-se por base a média das frequências de 500, 1000 e 2000Hz. Esse exame apresenta caráter subjetivo, isto é, a paciente informa se ouve ou não os estímulos acústicos em diversas intensidades, nas frequências de 250 a 8000Hz (por via aérea) e de 500 a 4000Hz (por via óssea). A via óssea foi pesquisada apenas naquelas pacientes que apresentaram perda auditiva. Esses exames foram utilizados visando a detectar alterações auditivas correspondentes a deficiências da orelha externa e (ou) média (perdas auditivas condutivas), deficiências na orelha interna e (ou) no VIII nervo e das vias auditivas (perdas auditivas sensorineurais), e quando problemas da orelha externa e (ou) média estiveram presentes simultaneamente com disfunções da orelha interna (perda auditiva mista).

- **Audiometria vocal** - Esse exame incluiu testes de reconhecimento de fala, discriminação vocal, limiar de reconhecimento de fala (LRF), índice de reconhecimento de fala (IRF) e limiar de detecção de voz (LDV). Cada uma das pacientes foi orientada a repetir as palavras faladas pelo examinador da maneira que entendesse. Esse exame também foi realizado com fones de ouvido supra-aurais em cabina acústica. Para a obtenção do LRF, foram consideradas respostas iguais ou até 10dB acima da média dos limiares auditivos das frequências de 500, 1000 e 2000Hz na audiometria tonal; para a obtenção do IRF, foram consideradas como nenhuma dificuldade de compreensão da fala as porcentagem de acerto acima de 88% na intensidade de 30 a 40dB acima da média dos limiares auditivos das frequências de 500, 1000 e 2000Hz (MENEGOTTO, 2011).

II – Avaliação eletrofisiológica

A avaliação eletrofisiológica foi realizada através dos exames de Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico e de Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes.

- **Potencial Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE)** - Foi obtido entre zero e 10 milissegundos (ms) após a estimulação acústica, sendo captado desde os primeiros neurônios do sistema auditivo até o tronco encefálico. Esse potencial é composto por sete ondas, com picos positivos. As origens das ondas do PEATE são: onda I e onda II – nervo auditivo (porção distal e proximal ao tronco encefálico, respectivamente); onda III – núcleo coclear; onda IV – complexo olivar superior; onda V – lemnisco lateral; onda VI – colículo inferior; onda VII – corpo geniculado medial (MATAS; MAGLIARO, 2011). Nesse estudo, utilizaram-se os valores de latência das ondas I, III e V e suas latências interpicos I-III, III-V e I-V. A escolha dessas três ondas se deveu ao fato de elas apresentarem maior amplitude e estabilidade. A diferença interaural entre as latências absolutas da onda V ou das latências interpicos I-V de ambas as orelhas também foi analisada (MATAS; MAGLIARO, 2011). Os valores de normalidade referentes às latências absolutas das ondas I, III, V, interpicos I-III, III-V, I-V e a diferença interaural da latência interpico I-V do PEATE, utilizadas da Clínica Escola de Fonoaudiologia da UFBA, estão apresentados no Quadro 4.

Componentes do PEATE	Onda I	Onda III	Onda V	Interpico I-III	Interpico III-V	Interpico I-V	Diferença interaural Intervalo I-V
Média	1,37	3,46	5,29	2,08	1,83	3,91	0,3
Desvio-padrão	0,30	0,38	0,45	0,35	0,38	0,45	--

Quadro 4 - Padrão de normalidade dos valores de latências e interpicos, em milissegundos (ms), do PEATE para indivíduos com mais de 24 meses de idade.

Fonte: Padronização da Clínica Escola de Fonoaudiologia da UFBA, 2013.

- **Realização do PEATE**
 - O *ambiente* do teste foi o mais silencioso possível e protegido eletricamente, para evitar interferências de artefatos elétricos que pudessem prejudicar a captação dos traçados.

- O *estímulo* acústico escolhido foi o clique, uma vez que esse estímulo desencadeia uma resposta sincrônica em muitos neurônios. Além disso, o clique tem início rápido, curta duração, e é formado por uma faixa de frequência que provoca estimulação máxima entre 2000 e 4000Hz ou entre 3000 e 6000Hz, com duração de 0,1ms.
 - Quanto à *condição da paciente* durante a realização do exame, ela foi instruída a manter-se confortavelmente deitada ou reclinada. A paciente foi orientada a permanecer com relaxamento cervical e facial, pois a movimentação e tensão poderiam prejudicar a detecção do potencial auditivo. Então, após a higiene da pele com pasta abrasiva, foram fixados os eletrodos.
 - Foram utilizados os eletrodos descartáveis autoadesivos. Os eletrodos foram colocados na paciente obedecendo a seguinte derivação: eletrodo ativo (positivo) – Fz – frontal da linha média; eletrodo referência (negativo) – A1 e A2 – lóbulos das orelhas esquerda e direita, respectivamente; eletrodo terra (neutro) – Fpz – fronto-polar da linha média, de acordo com o sistema 10 - 20 *International Electrode System* (IES). Os valores de impedância dos eletrodos foram verificados antes do início de cada exame, de modo a serem mantidos abaixo de 5k Ω (quilo ohms).
- **Pesquisa da integridade da via auditiva** – Para avaliar a integridade da via auditiva do tronco encefálico, o estímulo clique foi aplicado nas orelhas direita e esquerda, na polaridade de rarefação, com velocidade de 30 estímulos por segundo. Para isso, foram promediados 2000 estímulos na intensidade de 80dBNA (nas pacientes com perda auditiva, foi necessário aumentar a intensidade para 90 ou 100dB), com uma janela de gravação de 10ms, e filtros passa-alto de 50Hz e passa-baixo de 1500Hz. Foram obtidos dois traçados em cada orelha, a fim de garantir a reprodutibilidade das ondas. Nos traçados obtidos, foram identificadas e analisadas as ondas I, III e V. Os testes foram realizados bilateralmente, de forma ipsilateral, e a orelha inicialmente testada foi selecionada de forma aleatória. Posteriormente, os exames foram analisados pela investigadora principal e por um juiz independente, fonoaudiólogo com experiência em eletrofisiologia. Essas análises permitiram classificar os resultados dos exames como normal ou alterado.

A morfologia das ondas I, III e V da orelha direita e esquerda, obtida através da estimulação com clique de 80dBNA, obedeceu aos critérios ilustrados na Figura 2.

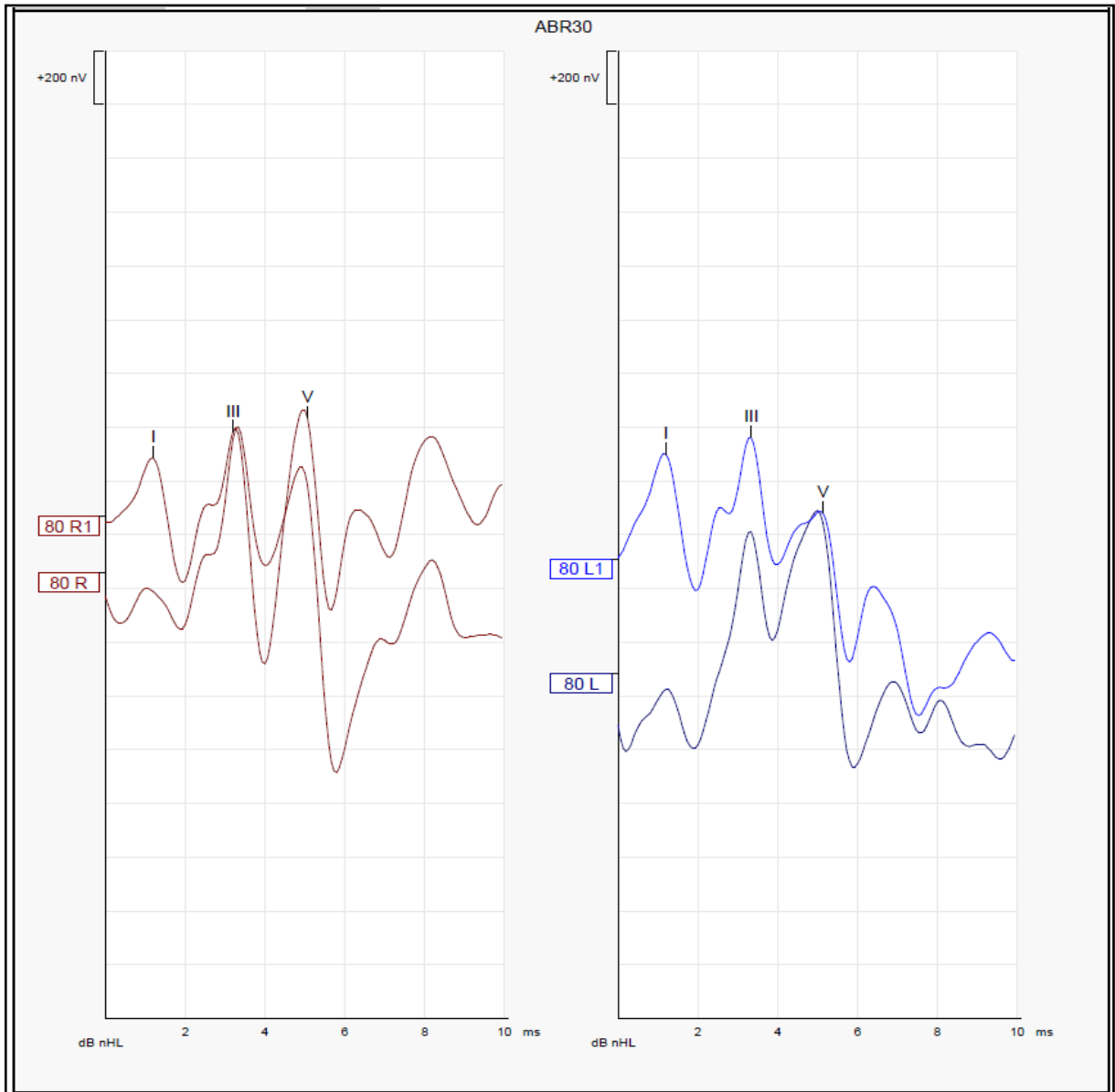


Figura 2 - Registro do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico por estímulo clique, das orelhas direita e esquerda, respectivamente, em paciente com síndrome de Turner (equipamento *Eclipse* EP15).

- **Emissões Otoacústicas por estímulos Transientes (EOAET)** – As pacientes foram avaliadas bilateralmente. O estímulo utilizado foi o clique não linear com intensidade de 80dBNPS (decibel nível de pressão sonora). Os parâmetros utilizados foram: reprodutibilidade da resposta igual ou maior que 50%; nível da resposta maior que o ruído, na maioria das frequências [relação sinal ruído (S/R) de 3dBNPS para adultos]. A janela de análise foi de 20ms. Foi avaliada a presença

de emissões em pelo menos três bandas de frequência, considerando a relação S/R maior ou igual a 3dB/NPS de 500 a 5500Hz. Os termos “passa” e “falha” foram utilizados para referenciar a presença e a ausência das emissões otoacústicas, respectivamente. Foi utilizado, em cada teste, 1000 ou 2000 promediações.

Os registros das EOAET presentes em cada uma das pacientes da amostra obedeceram aos critérios ilustrados na Figura 3.

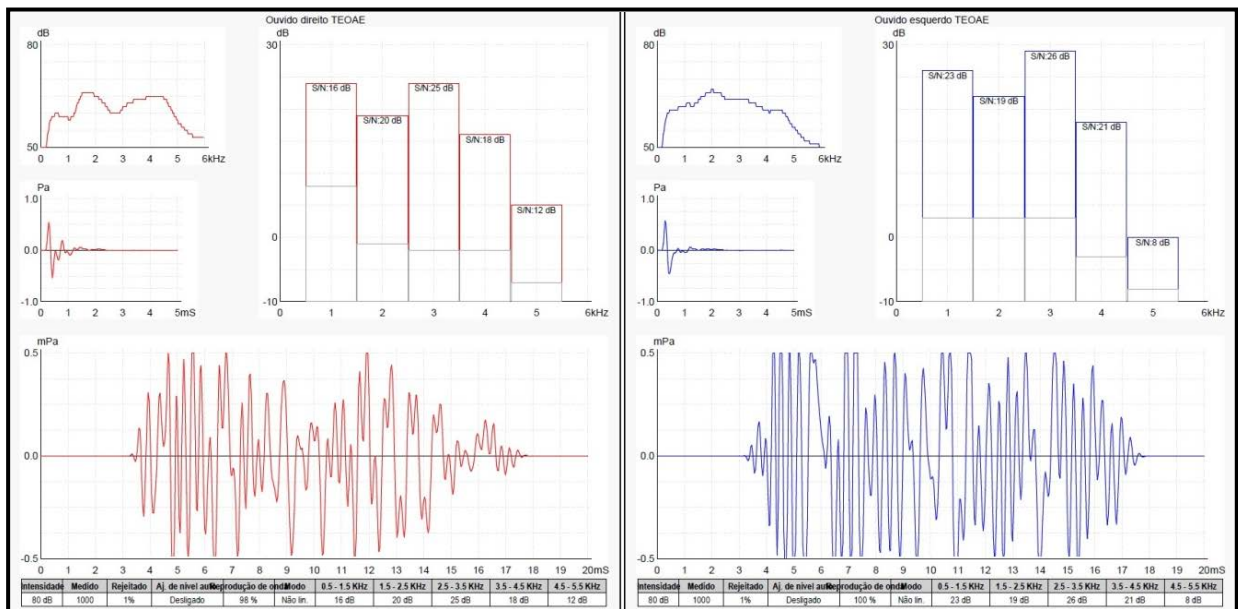


Figura 3 - Registro das Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes da orelha direita e orelha esquerda, respectivamente, de mulher adulta com síndrome de Turner (equipamento Eclipse EP15).

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O armazenamento, o processamento e a análise dos dados foram realizados com o auxílio do programa SAS System (SAS Institute Inc. The SAS System release 9.3 – TS Level 1M1, SAS Institute Inc., Cary: NC, 2010).

Foram descritas as características da população por meio de estatísticas básicas. Tabelas de contingência bidimensionais contrastaram o cariótipo e o tratamento com estrógeno com as características nominais (EOAET – Orelha Direita e EOAET – Orelha Esquerda), o que permitiu testar a hipótese de independência por meio do teste de *qui-quadrado* de razão de verossimilhança, e a magnitude da associação foi quantificada por meio da estatística *V de Cramer*. Os modelos de análise de variância com um fator (*One-way ANOVA*) foram estimados para cada uma das variáveis de resposta, com objetivo de

comparar as médias de cada uma das variáveis numéricas avaliadas nos grupos, tendo sido avaliada a normalidade dos resíduos por meio do teste de *Shapiro-Wilk* e os coeficientes de assimetria e curtose. Todas as análises foram calculadas através do sistema SAS (2010), e foi adotado o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$).

4.6 VANTAGENS E LIMITAÇÕES

O desenho do estudo escolhido apresentou as seguintes vantagens: baixo custo, rapidez, simplicidade analítica e alto potencial descritivo. Esse desenho também se mostrou útil no planejamento de saúde, na formulação de hipóteses e contribuiu sobremaneira na geração de informações originais relativas à população com ST, o que apontou novas direções para as futuras pesquisas.

5 RESULTADOS

Foram entrevistadas e submetidas à avaliação eletrofisiológica (PEATE e EOAET) 30 pacientes com idade de $18,4 \pm 6,3$ anos (7 - 29 anos). A Tabela 1 sumariza as principais características sociodemográficas das participantes deste estudo.

Tabela 1 - Características sociodemográficas das participantes do estudo.

Características	Frequência (n=30)	Porcentagem (%)
Local de acompanhamento		
AMN	26	86,7
CEDEBA	4	13,3
Local de residência (Bahia)		
Interior	12	40,0
Salvador	18	60,0
Idade (anos)		
7 a 14	8	26,7
15 a 22	12	40,0
23 a 29	10	33,3
Escolaridade		
Ensino Fundamental Incompleto	8	26,7
Ensino Médio Incompleto	11	36,7
Ensino Médio Completo	7	23,3
Ensino Superior Incompleto	3	10,0
Ensino Superior Completo	1	3,3

n: número de observações válidas; AMN: Ambulatório Professor Francisco de Magalhães Neto, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia; CEDEBA: Centro de Endocrinologia e Diabetes do Estado da Bahia, Secretaria Estadual de Saúde.

Fonte: Produção do autor, 2014.

A maior parte das participantes tinha o ensino médio incompleto (36,7%) e esta proporção não diferia significativamente daquelas com o ensino fundamental (26,7%). A classe de participantes com ensino superior completo representava uma proporção significativamente inferior às que compunham o ensino básico (fundamental e médio).

Foram observadas diferenças entre o número de pacientes que fizeram reposição de estrógeno e o daquelas que não utilizaram esse hormônio (Tabela 2).

Tabela 2 – Frequências, porcentagens relacionadas à saúde das pacientes com síndrome de Turner.

Variáveis	Frequência (n=30)	Porcentagem (%)
Reposição de estrógeno		
Sim	23	76,7
Não	7	23,3
Reposição de hormônio de crescimento (GH)		
Sim	20	66,7
Não	10	33,3
Cariótipo		
45,X	18	60,0
Mosaicismo	12	40,0
Perda auditiva		
Sim	11	36,7
Não	19	63,3

n: número de observações válidas.

Fonte: Produção do autor, 2014.

Quanto ao uso de estrógeno, as diferenças nas proporções foram significantes. Das pacientes que foram submetidas à reposição de estrógeno, cinco tinham histórico de otalgia e apenas duas de otorreia.

A distribuição das idades no momento do diagnóstico é descrita na Tabela 3.

Tabela 3 – Distribuição da idade no momento do diagnóstico da análise cromossômica.

Idade	Frequência n= 30 (%)
Nascimento (0 a 11 meses)	1 (3,3%)
Infância (1 a 12 anos)	18 (60,0%)
Adolescência (13 a 18 anos)	8 (26,7%)
Adulta (> 18 anos)	3 (10,0%)

n: número de observações válidas.

Fonte: Produção do autor, 2014.

A análise do histórico otológico das pacientes revelou que seis (20,0%) pacientes com ST tiveram otalgia na orelha direita e seis (20,0%) apresentaram esse mesmo quadro clínico na orelha esquerda; quatro (13,3%) tiveram otorreia na orelha direita e três (10,0%) na orelha esquerda. Sete (23,3%) pacientes se queixaram de tontura. Dessas, quatro (13,3%) relataram desequilíbrio e três (10,0%) revelaram ter vertigem. Não houve nenhum caso de colesteatoma.

No universo de pacientes pesquisadas, constatou-se a presença de zumbido em cinco orelhas direitas e em cinco à esquerda (16,7%). Dentre essas orelhas, verificou-se que quatro apresentaram zumbido tonal do lado direito e quatro do lado esquerdo (80,0%), uma apresentava chiado do lado direito e uma do lado esquerdo (20,0%). Quanto ao *pitch* do zumbido, quatro orelhas direitas e quatro esquerdas (80,0%) apresentaram *pitch* agudo. A maioria das pacientes que relataram presença do sintoma zumbido (80,0%) descreveu como esporádica a frequência desse sintoma.

A análise dos resultados da presença, tipo e severidade de perda auditiva nas orelhas direita e esquerda é apresentada, respectivamente, nas Tabelas 4 e 5.

Tabela 4 – Perda auditiva na orelha direita (presença, tipo e severidade de perda).

Características avaliadas	Frequência (n)	Porcentagem (%)
Perda auditiva	(n=30)	
Sim	10	33,3
Não	20	66,7
Tipo de perda auditiva	(n=10)	
Condutiva	3	10,0
Sensorineural	7	23,3
Grau da perda auditiva	(n=10)	
Moderada	1	10,0
Configuração da perda auditiva	(n=7)	
Descendente	6	85,7
Entalhe	1	14,3

n: número de observações válidas.

Fonte: Produção do autor, 2014.

Tabela 5 - Perda auditiva na orelha esquerda (presença, tipo e severidade de perda).

Características avaliadas	Frequência (n)	Porcentagem (%)
Perda auditiva	(n=30)	
Sim	8	26,7
Não	22	73,3
Tipo de perda auditiva	(n=8)	
Condutiva	2	6,7
Sensorioneural	6	19,0
Grau da perda auditiva	(n=8)	
Leve	1	12,5
Moderada	1	12,5
Configuração da perda auditiva	(n=5)	
Descendente	2	40,0
Entalhe	3	60,0

n: número de observações válidas; Hz – hertz.

Fonte: Produção do autor, 2014.

O exame timpanométrico revelou que 17 pacientes apresentaram curvas tipo A (sem evidências de alteração de orelha média) e duas apresentaram curva tipo C (com evidências de disfunção tubária). Em 11 pacientes não foi possível realizar a timpanometria, devido a problemas técnicos no equipamento, porém foi realizado em todas as 11 pacientes a via óssea na audiometria tonal, a fim de descartar alterações de orelha média.

Foi observado que 89,5% (n: 17) das pacientes com ST apresentaram presença de reflexos acústicos estapedianos contralaterais na orelha direita nas frequências de 500Hz e 1000Hz e que 84,2% (n: 16) delas apresentaram presença de reflexos contralaterais na orelha direita na frequência de 2000Hz e 63,2% (n: 12) na frequência de 4000Hz. Testados os reflexos acústicos estapedianos contralaterais na orelha esquerda, verificou-se que eles estavam presentes em 89,5% (n: 17) das pacientes com ST, nas frequências de 500Hz e 1000Hz e que 84,2% (n: 16) dessas pacientes apresentaram presença de reflexos contralaterais na orelha esquerda, na frequência de 2000Hz e 68,4% (n: 13) na frequência de 4000Hz.

As frequências e proporções das pacientes relacionadas às variáveis estrógeno, cariótipo e as respostas das Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes (EOAET) foram analisadas para a hipótese de igualdade de proporções, e os resultados estão apresentados na Tabela 6. Para avaliar as variáveis supracitadas foram retiradas da amostra as três pacientes que apresentaram perda auditiva condutiva, com o intuito de evitar interferências nas

respostas das EOAET. As perdas auditivas condutivas podem alterar o resultado do PEATE, aumentando a latência absoluta de todas as ondas. Essas perdas foram diagnosticadas através da audiometria tonal liminar com pesquisa de via óssea.

Tabela 6 - Frequências e porcentagens do uso de estrógeno, do cariótipo e da presença das EOAET e teste de qui-quadrado para hipótese de igualdade de proporções.

Variável	Classe	Frequência (n=27)	Porcentagem (%)	Teste estatístico		
				Estatística	GL	Valor-p
Estrógeno	Sim	21	77,8	8,3	1	0,0039
	Não	6	22,2			
Cariótipo	45,X	15	55,6	0,3	1	0,5637
	Mosaicismo	12	44,4			
EOAET - OE	Falha	6	22,2	8,3	1	0,0039
	Passa	21	77,8			
EOAET - OD	Falha	5	18,5	10,7	1	0,0011
	Passa	22	81,5			

n: número de observações válidas; GL: Grau de liberdade; EOAET-OD: Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes Orelha Direita; EOAET-OE: Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes Orelha Esquerda.

Fonte: Produção do autor, 2014.

Iniciando-se pelos grupos formados pela variável “estrógeno”, observa-se que 21 pacientes receberam o tratamento, o que corresponde a 77,8% da amostra, enquanto que apenas seis pacientes (22,2%) não receberam o tratamento. O teste de qui-quadrado indicou ($p < 0,01$) que a proporção de pacientes que foram tratadas com o uso de estrógeno é significativamente diferente da proporção daquelas que não receberam esse tratamento.

A análise estatística do cariótipo não revelou diferenças significativas ($p > 0,05$) nas proporções, já que o cariótipo 45,X foi diagnosticado em 15 casos (55,6%), enquanto que o mosaicismo foi observado em 12 casos (44,4%).

Os indicadores das EOAET, orelha direita, evidenciaram cinco casos de “Falha” (18,5%), valores próximos ao encontrado na orelha esquerda com seis casos de “Falha” (22,2%). Ambas as orelhas apresentaram diferenças indicadas como significativas pelo teste de qui-quadrado ($p < 0,01$) com nível de significância de 5%. Por conseguinte, considerando o total de casos avaliados, é possível afirmar que houve uma maior proporção de “Passa” do que de “Falha” nas EOAET.

Para a caracterização dos dados da amostra, foi utilizada a estatística básica das latências absolutas e interpicos das ondas do PEATE (Tabela 7). Visando avaliar as variáveis

relacionadas às latências das ondas do PEATE sem interferências, foram retiradas da amostra as três pacientes que apresentaram perda auditiva condutiva.

Tabela 7 - Estatísticas básicas das latências absolutas e interpicos das ondas do PEATE para caracterização dos dados da amostra.

Lado	Variável	n	Média	Mínimo	Máximo
	Idade	27	18,3	7	29
Orelha esquerda	Onda I	26	1,42	1,13	1,60
	Onda III	27	3,60	3,27	4,20
	Onda V	27	5,43	5,07	5,93
	I – III	26	2,16	1,93	2,40
	III – V	26	1,83	1,58	2,13
	I – V	27	3,97	3,53	4,33
	Orelha direita	Onda I	27	1,41	1,13
Onda III		27	3,58	3,20	4,00
Onda V		27	5,36	4,87	5,87
I – III		27	2,16	1,87	2,47
III – V		27	1,78	1,60	2,07
I – V		27	3,95	3,53	4,27
DI: I-V (OD-OE)		26	0,11	0,0	0,27

n: número de observações válidas; DI: I-V (OD-OE): Diferença Interaural das latências interpicos I-V (Orelha Direita e Orelha Esquerda).

Fonte: Produção do autor, 2014.

As latências absolutas e os interpicos do PEATE, apresentados na Tabela 7, indicam que os resultados são mais válidos dentro da faixa etária de 7 a 29 anos. Observou-se também que a idade mais bem representada pela amostra está relacionada com a média de idade de 18,3 anos, com desvio padrão de 6,4 anos.

A onda I do PEATE foi identificada em 27 orelhas direitas e em 26 orelhas esquerdas. A onda III foi identificada em 27 orelhas direitas e em 27 orelhas esquerdas. Por sua vez, a onda V também foi identificada em 27 orelhas direitas e em 27 orelhas esquerdas. As médias com menores valores de latências absolutas das ondas I, III e V foram, respectivamente, 1,41ms, 3,58ms e 5,36ms. Assim, foi possível constatar que as latências absolutas encontradas foram maiores que as médias dos valores de referência² das ondas I, III e V, respectivamente, 1,37ms, 3,46ms e 5,29ms. As médias dos valores de latências interpicos I-III, III-V e I-V

²Valores de normalidade utilizados na Clínica Escola de Fonoaudiologia da UFBA, referentes às latências absolutas das ondas I (1,37ms), III (3,46ms), V (5,29ms), interpicos I-III (2,08), III-V (1,83), I-V (3,91ms) e a diferença interaural da latência interpico I-V (0,3ms) do PEATE.

foram, respectivamente, 2,16ms, 178ms e 3,95ms. As latências interpicos I-III e I-V foram maiores que as latências interpicos de referência, I-III (2,08ms) e I-V (3,91ms), porém a latência interpico III-V teve a média inferior à média de referência III-V (1,83ms).

A fim de avaliar a existência de associação entre a presença (Passa) e a ausência (Falha) das EOAET com o cariótipo e o estrógeno, foram construídas tabelas de contingência e aplicados os correspondentes testes de qui-quadrado (Tabela 8).

Tabela 8 - Frequências e porcentagens dos efeitos estudados das EOAET e teste de qui-quadrado de razão de verossimilhança (G^2) entre o cariótipo e o uso de estrógeno.

Efeito	Classe	EOAET		Teste estatístico		
		Falha	Passa	Estatística	GL	Valor-p
Orelha esquerda						
Cariótipo	45,X	4 (26,7%)	11 (73,3%)	0,3932	1	0,5306
	Mosaicismo	2 (16,7%)	10 (83,3%)			
			V de Cramer	11,9%		
Estrógeno	Não	3 (50,0%)	3 (50,0%)	3,0615	1	0,0802
	Sim	3 (14,3%)	18 (85,7%)			
			V de Cramer	35,7%		
Orelha direita						
Cariótipo	45,X	3 (20,0%)	12 (80,0%)	0,0494	1	0,8241
	Mosaicismo	2 (16,7%)	10 (83,3%)			
			V de Cramer	4,26%		
Estrógeno	Não	3 (50,0%)	3 (50,0%)	4,3485	1	0,0370
	Sim	2 (9,5%)	19 (90,5%)			
			V de Cramer	43,32%		

GL: Grau de liberdade.

Fonte: Produção do autor, 2014.

O teste de razão de verossimilhança (G^2) não apresentou indícios ($p > 0,05$) da existência de associação entre o cariótipo e a medida de EOAET. Assim, foi possível observar que tanto no cariótipo 45,X quanto no mosaicismo, há uma maior proporção de casos “Passa” do que de casos “Falha”. Não obstante, nota-se que há uma prevalência maior de “Falha” no cariótipo 45,X.

Uma vez que o teste de qui-quadrado de razão de verossimilhança (G^2) não foi significativo, não é possível afirmar que existe associação verdadeira entre as variáveis cariótipo e as respostas das EOAET. Conseqüentemente, não há como considerar o

coeficiente V de Cramer como um indicador da magnitude dessa associação. Além disso, a assunção da existência de associação não encontra suporte nos testes estatísticos ilustrados na Figura 4. Nessa Figura, é possível observar que as proporções de casos “Passa” e “Falha” apresentam-se relativamente uniformes nos distintos grupos de cariótipo.

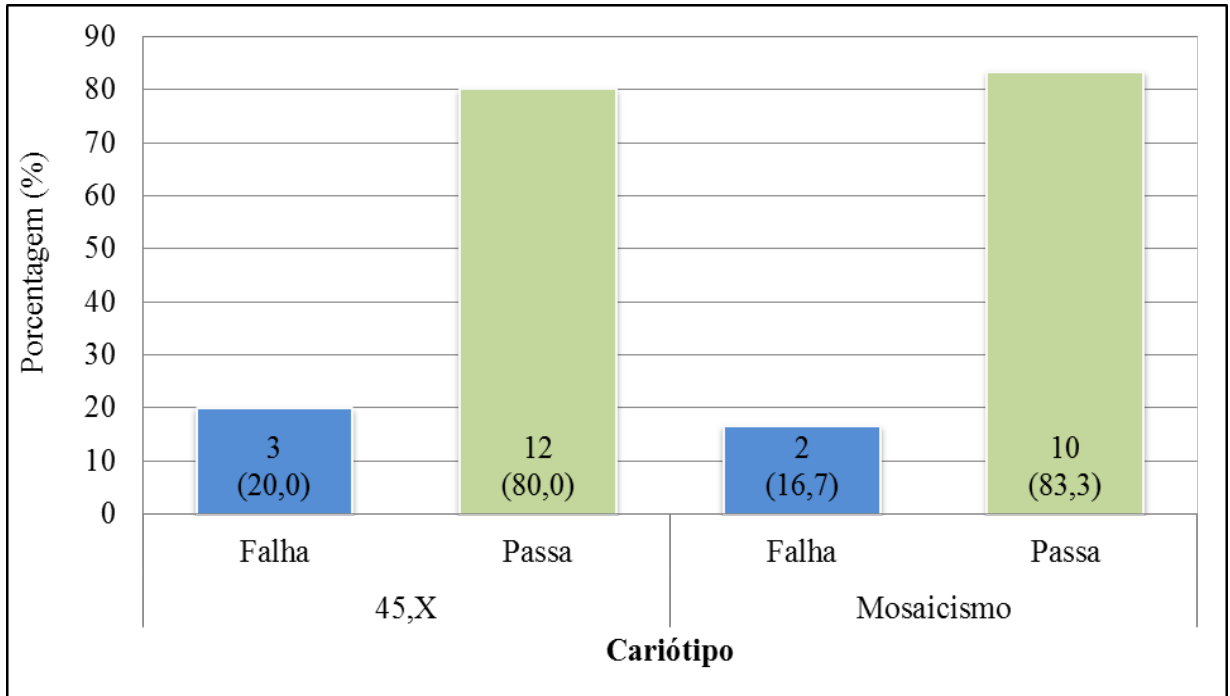


Figura 4 - Frequência de casos de EOAET com diferentes cariótipos.

Fonte: Produção do autor, 2014.

De outro modo, a análise de associação entre o estrógeno e a medida de EOAET da orelha direita, realizada através do teste do qui-quadrado de razão de verossimilhança (G^2), apresenta indícios ($p < 0,05$) da existência de associação entre essas variáveis (Figura 5).

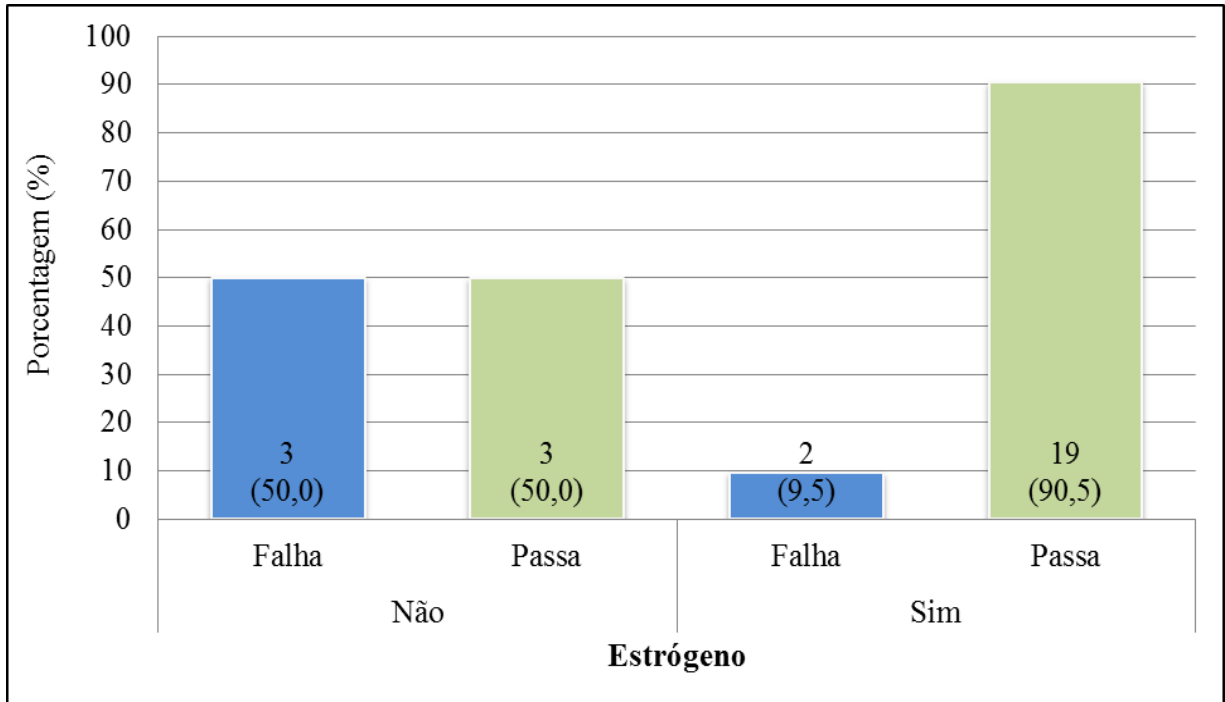


Figura 5 - Frequência dos resultados das EOAET da orelha direita e o uso ou não de estrógeno.
Fonte: Produção do autor, 2014.

A Figura 5 mostra resultados das EOAET da orelha direita que evidenciam diferentes proporções. A análise desses resultados demonstrou que o grupo que faz uso de estrógeno apresenta maioria (90,5%) de casos com presença de EOAET (Passa).

Verificou-se que a inversão nas proporções evidenciadas pelo teste qui-quadrado não foi casual e, portanto, a inversão indica que há uma associação entre a administração de estrógeno e o resultado das EOAET da orelha direita. Portanto, uma vez confirmada essa associação, foi avaliado o coeficiente V de Cramer. Por sua vez, esse coeficiente indicou que a referida associação pode ser considerada como bastante satisfatória, principalmente quando se leva em conta que efeitos biológicos são de difícil controle. No caso da orelha esquerda, o valor-p (0,0802) é ligeiramente superior ao nível de significância arbitrado, por isso não se pode considerar como se tratando de um efeito significativo.

Para avaliação da aderência à distribuição gaussiana foi realizada a análise de variância (ANOVA), utilizando-se os testes de Shapiro-Wilk e os coeficientes de assimetria e curtose. Uma vez que dados moderadamente discrepantes em relação à distribuição gaussiana puderam ser analisados, foi conduzida uma análise da aderência com base em diversos indicadores.

Para testar o efeito do cariótipo (Tabela 9) levou-se em consideração que o teste de Shapiro-Wilk é um grande indicador da não aderência dos dados à distribuição gaussiana. Para a análise dos resultados consequentes do teste de Shapiro-Wilk, foi estabelecido um

nível de significância de 5%. Abaixo desse percentual, a hipótese de aderência dos resíduos (erros) à distribuição gaussiana foi rejeitada. A gravidade dos desvios, todavia, foi avaliada com base nos coeficientes de assimetria e curtose. Além disso, foram utilizados gráficos que permitiram a visualização da distribuição dos erros.

Na distribuição gaussiana o coeficiente de assimetria permitiu avaliar o grau de simetria da distribuição. Assim, considerou-se como simétricos dados para os quais se obteve um coeficiente de assimetria entre -2 e +2.

Por meio do coeficiente de curtose, foi possível avaliar o achatamento da curva. Nesse caso, admitiu-se que a curtose da distribuição normal foi zero, mas também se admitiu como razoavelmente mesocúrticos dados com coeficiente entre -2 e +2.

Tabela 9 - Coeficiente de assimetria e curtose e teste de Shapiro-Wilk para teste da hipótese de aderência dos resíduos do modelo de ANOVA estimado para testar o efeito de cariótipo à distribuição gaussiana.

Lado	Variável	Coeficientes		Teste de Shapiro-Wilk	
		Assimetria	Curtose	Estatística	Valor-p
Orelha esquerda	Onda I	-0,4248	-0,7366	0,9369	0,1134
	Onda III	0,7060	1,7908	0,9551	0,2850
	Onda V	0,3019	-0,1325	0,9779	0,8118
	I – III	-0,4366	-0,6911	0,9349	0,1013
	III – V	-0,0009	0,5704	0,9464	0,1904
	I – V	-0,2743	-0,8477	0,9602	0,3729
	Orelha direita	Onda I	-0,1368	-1,0487	0,9538
Onda III		-0,1166	0,9972	0,9493	0,2060
Onda V		0,0199	0,3137	0,9818	0,8999
I – III		0,0693	-0,7308	0,9764	0,7742
III – V		0,5675	0,5500	0,9540	0,2679
I – V		0,0206	-0,4910	0,9684	0,5595
DI: I- V (OD-OE)		0,3916	-0,9941	0,9085	0,0244

DI: I-V (OD-OE): Diferença Interaural das latências interpicos I-V (Orelha Direita e Orelha Esquerda).
Fonte: Produção do autor, 2014.

A análise dos indicadores da Tabela 9 não evidenciou a existência de variáveis que tivessem desvios excessivamente díspares em relação à distribuição gaussiana. Quase todos os valores-p do teste de Shapiro-Wilk foram superiores ao nível de significância previamente adotado (0,05). Dessa forma, a única exceção foi a medida da diferença interaural entre as orelhas direita e esquerda. Ainda assim, foram observados coeficientes de assimetria e curtose

inferiores a 1 em termos absolutos, o que evidenciou uma distribuição com pequenos graus de assimetria e curtose.

Uma vez que os modelos mostraram-se bem ajustados e capazes de gerar estatísticas exatas, foi realizado o teste F, composto pela análise de variância, descrito na Tabela 10.

Tabela 10 - Análise de variância para teste do efeito de cariótipo sobre as latências absolutas e interpicas das ondas do PEATE.

Lado	Variável	Graus de liberdade		Teste estatístico	
		Numerador	Denominador	Estatística F	Valor-p
Orelha esquerda	Onda I	1	24	0,12	0,7299
	Onda III	1	25	1,94	0,1763
	Onda V	1	25	0,70	0,4103
	I – III	1	24	0,14	0,7163
	III – V	1	24	0,07	0,7958
	I – V	1	25	0,03	0,8734
	Orelha direita	Onda I	1	25	0,21
Onda III		1	25	0,02	0,8823
Onda V		1	25	0,06	0,8103
I – III		1	25	0,10	0,7581
III – V		1	25	0,06	0,8071
I – V		1	25	0,01	0,9182
DI: I-V (OD-OE)		1	24	0,04	0,8367

DI: I-V (OD-OE): Diferença Interaural das latências interpicas I-V (Orelha Direita e Orelha Esquerda).

Fonte: Produção do autor, 2014.

Em relação à ANOVA, nenhuma das variáveis estudadas revelou indícios de diferenças significativas entre as médias dos cariótipos estudados, já que todos os valores-p foram muito superiores ao nível de significância de 5%.

Visando comparar as médias das latências das ondas do PEATE com o cariótipo, foram utilizadas as estatísticas básicas para visualização da tendência central e dispersão dos dados de cada uma das variáveis (Tabela 11).

Tabela 11 - Média e limites do intervalo de confiança (95%) para comparação do cariótipo com latências absolutas e interpicos do PEATE.

Lado	Variável	Cariótipo	Média	Intervalo de confiança (95%)	
				Inferior	Superior
Orelha esquerda	Onda I	45,X	1,43	1,36	1,50
		Mosaicismo	1,41	1,30	1,52
	Onda III	45,X	3,55	3,47	3,64
		Mosaicismo	3,66	3,52	3,79
	Onda V	45,X	5,39	5,30	5,50
		Mosaicismo	5,46	5,32	5,61
	I – III	45,X	2,15	2,10	2,21
		Mosaicismo	2,17	2,06	2,28
	III – V	45,X	1,82	1,74	1,90
		Mosaicismo	1,84	1,78	1,90
	I – V	45,X	3,97	3,86	4,08
		Mosaicismo	3,98	3,83	4,14
Orelha direita	Onda I	45,X	1,40	1,33	1,49
		Mosaicismo	1,43	1,33	1,53
	Onda III	45,X	3,57	3,46	3,69
		Mosaicismo	3,58	3,51	3,66
	Onda V	45,X	5,35	5,21	5,50
		Mosaicismo	5,37	5,26	5,48
	I – III	45,X	2,17	2,08	2,26
		Mosaicismo	2,15	2,06	2,24
	III – V	45,X	1,78	1,72	1,84
		Mosaicismo	1,78	1,72	1,85
	I – V	45,X	3,95	3,83	4,07
		Mosaicismo	3,94	3,82	4,07
DI: I-V (OD–OE)	45,X	0,12	0,06	0,17	
	Mosaicismo	0,11	0,05	0,17	

DI: I-V (OD-OE): Diferença Interaural das latências interpicos I-V (Orelha Direita e Orelha Esquerda).

Fonte: Produção do autor, 2014.

Os achados da tabela 11 demonstraram que as médias se apresentam muito próximas entre si. Essa proximidade tornou-se evidente a partir da variabilidade dos dados, quantificada através do desvio padrão. Os limites de confiança delimitaram intervalos nos quais se observou que sempre houve grande sobreposição dos intervalos de confiança o que evidenciou a ausência de diferenças significativas entre os cariótipos. Sendo assim, não foi

possível afirmar que o tipo de cariótipo interfere nas latências das ondas e nos intervalos interpicos do PEATE.

Utilizando o mesmo critério da ANOVA para comparação das médias de cariótipo, verificou-se a existência de aderência dos resíduos do modelo em relação à distribuição gaussiana por meio do teste de Shapiro-Wilk. Esse teste também forneceu indícios ($p < 0,05$) da inexistência de aderência dos resíduos da análise da variável latência interpico III-V associados ao tratamento com estrógeno (Tabela 12).

Tabela 12 - Coeficiente de assimetria e curtose e teste de Shapiro-Wilk para teste da hipótese de aderência dos resíduos do modelo de ANOVA estimado para testar o efeito de estrógeno à distribuição gaussiana.

Lado	Variável	Coeficientes		Teste de Shapiro-Wilk	
		Assimetria	Curtose	Estatística	Valor-p
Orelha esquerda	Onda I	-0,47754	-0,72244	0,92477	0,05822
	Onda III	0,56469	1,45843	0,95016	0,21634
	Onda V	0,54425	0,86275	0,96534	0,48454
	I – III	-0,30497	-0,87199	0,94781	0,20596
	III – V	-0,52336	2,46267	0,88508	0,00738
	I – V	-0,69323	-0,01311	0,94466	0,15869
Orelha direita	Onda I	-0,11095	-0,90794	0,95897	0,35002
	Onda III	-0,04323	0,90213	0,96577	0,49495
	Onda V	0,09880	-0,42977	0,97567	0,75434
	I – III	0,08426	-0,65547	0,97842	0,82511
	III – V	0,69060	0,45330	0,94642	0,17535
	I – V	-0,04952	-0,49835	0,96331	0,43820
DI: I-V (OD-OE)		0,41545	-0,44511	0,93423	0,09777

DI: I-V (OD-OE): Diferença Interaural das latências interpicos I-V (Orelha Direita e Orelha Esquerda).

Fonte: Produção do autor, 2014.

O primeiro coeficiente (-0,52) revelou que a assimetria é pequena, se for considerado que, em geral, toleram-se valores na faixa que vai de -2 até +2. O coeficiente de curtose é um pouco maior (2,46), o que indica algum grau de leptocurtose. Isso significa que há uma frequência relativamente grande de um mesmo valor. Porém esse valor não excede a duas unidades e, conseqüentemente está dentro da faixa considerada como tolerável.

Dessa forma, apesar dos indícios de não aderência dos resíduos à distribuição gaussiana da medida de latência interpico III-V, não houve um grande desvio quando foram

observadas a assimetria e a curtose. Portanto, foi realizada uma análise complementar, avaliando-se graficamente a distribuição dos resíduos (Figura 6).

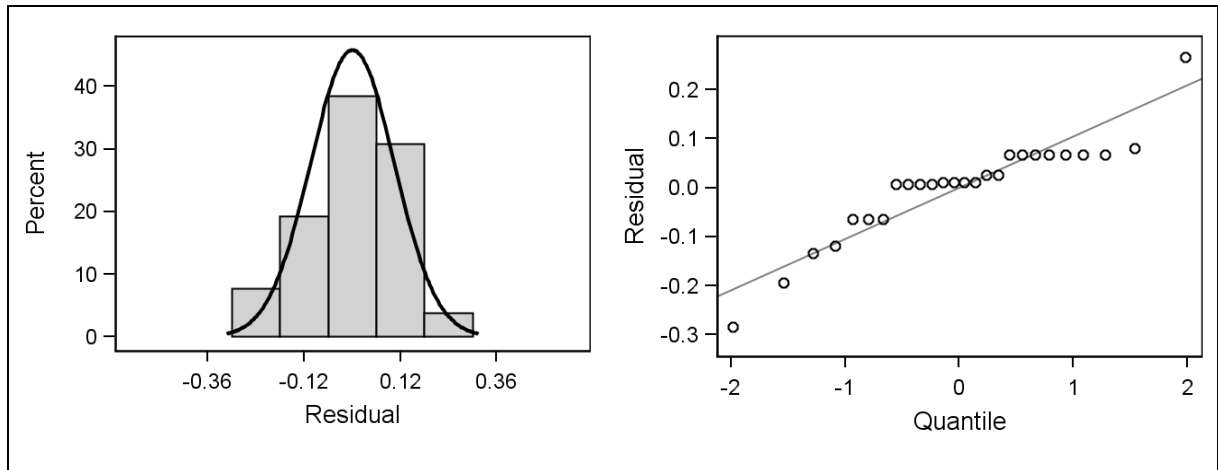


Figura 6 - Gráficos para avaliação da aderência dos resíduos à distribuição gaussiana da medida de latência interpico III-V.

Fonte: Produção do autor, 2014.

Na Figura 6, à esquerda, os dados são representados pelas barras, enquanto que a distribuição normal é simbolizada pela linha que a descreve. Os dados representados pelos pontos médios de classe -0,36 e -0,12 demonstram uma proximidade bastante estreita das barras com a linha de referência. Portanto, há coerência de parte dos resíduos, uma vez que eles são aderentes à distribuição gaussiana.

A barra central é a mais alta de todas, porém um pouco abaixo da linha de referência. Isso significa que essa barra é compatível com resíduos normalmente distribuídos, embora a classe representada por esse ponto médio (0,00) devesse ter alguns dados a mais. Na barra subsequente (ponto médio de classe 0,12), está um pouco acima do que seria esperado no caso de uma distribuição gaussiana, e a última barra também se encontra toleravelmente próxima à linha de referência.

Na Figura 6, à direita, a referência de normalidade é dada pela linha inclinada, enquanto os dados são representados pelos círculos. Quanto mais os círculos se aproximam do comportamento representado pela linha, mais normais são os dados, o que indica uma boa aderência desses dados. Uma vez que não houve indícios de grandes desvios em relação à distribuição gaussiana, foram realizadas análises de variância relacionadas ao uso de estrógeno (Tabela 13).

Tabela 13 - Análise de variância para teste do efeito de estrógeno sobre as latências absolutas e interpicos do PEATE.

		Graus de liberdade		Teste estatístico	
Lado	Variável	Numerador	Denominador	Estatística F	Valor-p
Orelha esquerda	Onda I	1	24	0,01	0,9394
	Onda III	1	25	0,95	0,3390
	Onda V	1	25	0,29	0,5953
	I – III	1	24	1,86	0,1859
	III – V	1	24	8,43	0,0078
	I – V	1	25	4,27	0,0494
	Orelha direita	Onda I	1	25	0,67
Onda III		1	25	1,17	0,2895
Onda V		1	25	1,42	0,2449
I – III		1	25	0,13	0,7176
III – V		1	25	0,51	0,4811
I – V		1	25	0,45	0,5084
DI: I-V (OD-OE)		1	24	1,51	0,2311

DI: I-V (OD-OE): Diferença Interaural das latências interpicos I-V (Orelha Direita e Orelha Esquerda).

Fonte: Produção do autor, 2014.

Com relação ao uso de estrógeno, a ANOVA demonstrou fortes indícios ($p < 0,01$) da existência de diferenças entre as médias da latência interpico III-V da orelha esquerda, conforme ilustra a Figura 7.

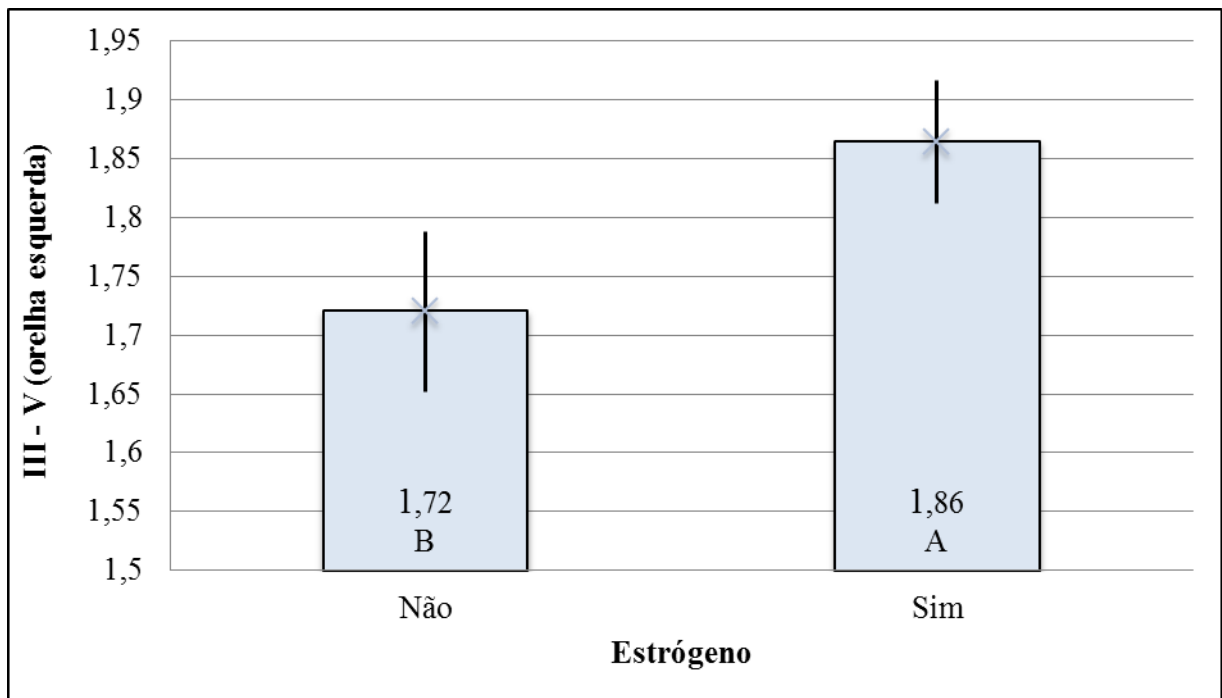


Figura 7 - Média, limites do intervalo de confiança e teste estatístico para comparação de médias de III-V da orelha esquerda nos grupos não tratados e tratados com estrógeno.

Barras com letras diferentes divergem significativamente entre si no nível de significância de 5% pelo teste F.

Fonte: Produção do autor, 2014.

Observou-se que a média da latência interpico III-V da orelha esquerda é significativamente maior no grupo que recebeu estrógeno, quando comparado com aquele que não recebeu esse hormônio.

Também foram observados indícios ($p < 0,05$) da existência de diferença significativa entre as médias da medida da latência interpico I-V da orelha esquerda, conforme ilustra a Figura 8.

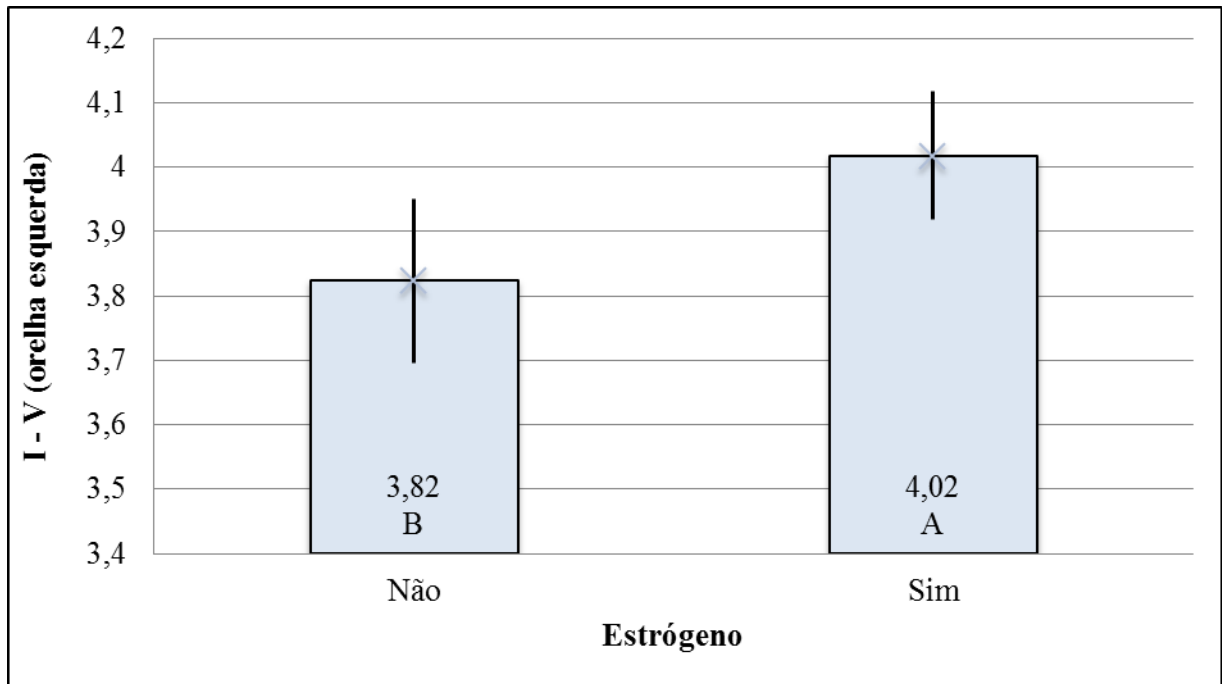


Figura 8 - Média, limites do intervalo de confiança e teste estatístico para comparação de médias de I-V da orelha esquerda nos grupos de tratamento com estrógeno.

Barras com letras diferentes divergem significativamente entre si no nível de significância de 5% pelo teste F.

Fonte: Produção do autor, 2014.

Observou-se também que o grupo que fez uso de estrógeno apresentou média maior que a do grupo que não fez uso desse hormônio. Compararam-se as médias tendo como referência os desvios padrão e os limites de confiança dos grupos tratados e não tratados com estrógeno (Tabela 14).

Tabela 14 - Média e limites do intervalo de confiança (95%) para comparação dos tratamentos com estrógeno e as latências absolutas e interpicos do PEATE.

Lado	Variável	Estrógeno	Média	Intervalo de confiança (95%)	
				Inferior	Superior
Orelha esquerda	Onda I	Não	1,47	1,24	1,62
		Sim	1,42	1,35	1,49
	Onda III	Não	3,67	3,36	3,97
		Sim	3,58	3,51	3,65
	Onda V	Não	5,39	5,09	5,68
		Sim	5,44	5,36	5,52
	I – III	Não	2,10	1,95	2,25
		Sim	2,18	2,12	2,24
	III – V	Não	1,72	1,65	1,79
		Sim	1,86	1,81	1,92
	I – V	Não	3,82	3,70	3,95
		Sim	4,02	3,92	4,12
Orelha direita	Onda I	Não	1,37	1,19	1,54
		Sim	1,43	1,36	1,50
	Onda III	Não	3,51	3,29	3,73
		Sim	3,60	3,52	3,67
	Onda V	Não	5,27	4,98	5,55
		Sim	5,39	5,29	5,48
	I – III	Não	2,14	1,98	2,30
		Sim	2,17	2,10	2,24
	III – V	Não	1,75	1,61	1,90
		Sim	1,79	1,75	1,83
	I – V	Não	3,90	3,72	4,08
		Sim	3,96	3,87	4,05
DI: I-V (OD-OE)	Não	0,16	0,03	0,28	
	Sim	0,10	0,06	0,14	

DI: I-V (OD-OE): Diferença Interaural das latências interpicos I-V (Orelha Direita e Orelha Esquerda).
 Fonte: Produção do autor, 2014.

Observou-se que as medidas de latências interpicos I-V e III-V foram significativas. Além disso, não houve sobreposição dos intervalos de confiança, embora a sobreposição dos intervalos de confiança da média tenha ocorrido para as demais variáveis.

6 DISCUSSÃO

Houve associação da reposição de estrógeno com o aumento das latências interpicos III-V e I-V da orelha esquerda. A ANOVA demonstrou indícios ($p < 0,01$) da existência de diferenças entre as médias da latência interpico III-V da orelha esquerda dos grupos tratados e não tratados com estrógeno. Essa análise mostrou que a média da latência interpico III-V da orelha esquerda é significativamente maior no grupo tratado com estrógeno, quando comparado com o grupo que não recebeu o tratamento. Esse estudo também revelou indícios ($p < 0,05$) da existência de diferença significativa entre as médias da medida da latência interpico I-V da orelha esquerda.

Os resultados encontrados no grupo que fez uso de estrógeno e aquele que não fez uso desse hormônio indicaram que há associação entre o uso de estrógeno e o aumento das latências interpicos III-V e I-V. Embora o estrógeno tenha mostrado efeito protetor na análise das Emissões Otoacústicas, no PEATE o efeito desse hormônio foi inverso.

As pacientes com ST tratadas com estrógeno apresentaram um aumento da latência interpico III-V e I-V na orelha esquerda, quando comparadas com as pacientes ST que não fizeram uso do hormônio. Dessa forma, os achados encontrados nesta pesquisa estão de acordo com os resultados dos estudos realizados por Elkind-Hirsch *et al.* (1992). Esses pesquisadores relataram que as pacientes com falência ovariana, submetidas à terapia com estrógeno, também apresentaram ondas do PEATE alongadas. Quanto a esse aspecto, Coleman *et al.* (1994) afirmaram que os níveis mais altos de estrógeno podem realmente produzir efeitos que prolongam as respostas das latências em um ou mais pontos nas vias auditivas.

Contraditoriamente, Baxter e Agrawal (2014) relatam que o estrógeno tem sido apontado como essencial para os componentes do processamento coclear e central e que a presença desse hormônio é considerada como fator de proteção para a audição. Esses autores asseguram ainda que a falta de estrógeno, na ST, pode levar tanto a presbiacusia precoce, quanto ao alongamento das latências do PEATE. Porém, segundo Stenberg *et al.* (1999), a influência do estrógeno na orelha e na audição ainda não está completamente esclarecida. A literatura mostra que há divergências quanto à forma através da qual o estrógeno interfere nas latências das ondas do PEATE.

Hulcrantz, Simonoska e Stenberg (2006) sugeriram que existe uma faixa ótima para a redução da latência originária do tratamento com estrógeno. Tem-se especulado que os estrógenos possuem um efeito protetor sobre a audição. Pesquisas demonstram que um camundongo com receptor de estrógeno- β nocauteado (BERKO) desenvolve hipocelularidade

neural no córtex somatossensorial. Por outro lado, camundongos BERKO são mais suscetíveis a problemas de audição.

Estudos apontam como relatados anteriormente, que há melhora do PEATE em ratas ovariectomizadas, após reposição de estrógeno. Porém, não se sabe se a perda auditiva associada à deficiência de estrógeno é devido à pobre mineralização da cápsula coclear ou devido à falta de estimulação dos receptores de estrógeno, resultando em um desenvolvimento da orelha interna anormal. Esse efeito protetor do estrógeno sobre a audição não pôde ser confirmada por estudos envolvendo pacientes com ST (ALVES; OLIVEIRA, 2014; HAN; CADGE; CONWAY, 2006; MELTSER *et al.*, 2008; WANG *et al.* 2001).

As latências absolutas das ondas I, III e V e os intervalos interpícos I-III e I-V das ondas do PEATE foram maiores nas pacientes com ST do que as latências do padrão de referência utilizado. As médias dos valores de latências absolutas deste estudo foram similares às descritas por Gawron *et al.* (2008), os quais também observaram aumento das latências das ondas do PEATE nas pacientes com ST, quando comparadas ao grupo controle. Porém, Hederstierna, Hultcrantz e Rosenhall (2009b), relataram que as latências médias do PEATE nos casos de ST não foram significativamente prolongadas em comparação aos controles. Pelo contrário, as ondas do PEATE das latências da onda V foram um pouco menores no grupo com ST em relação ao grupo controle, e a diferença foi estatisticamente significativa para a onda V. Segundo esses autores, este achado intrigante pode ser explicado pelas diferenças anatômicas relacionadas com o comprimento mais curto do nervo coclear.

Em estudo realizado com camundongos Turner, também foi observado aumento das latências do PEATE (HULTCRANTZ *et al.*, 2000). Estes aumentos de latência foram semelhantes àqueles encontrados em pacientes com ST, o que pode indicar uma alteração no componente central, além de danos nas células ciliadas (HULTCRANTZ *et al.*, 2000). Uma vez que a perda dos ER β com a idade aumenta a degeneração neuronal no cérebro, os efeitos auditivos centrais devem ser considerados (WANG *et al.*, 2001).

Em estudos realizados por Barrenäs; Landin-Wilhelmsen; Hanson (2000), foi observado uma cóclea encurtada. Isso poderia reforçar a hipótese de que as deficiências auditivas na ST podem estar relacionadas com os distúrbios de crescimento das pacientes. Por outro lado, Hultcrantz *et al.* (2000), ao estudarem camundongos Turner, observaram que a perda das CCE foi aparente na espira basal da cóclea desses animais. Portanto, esses resultados indicam que problemas de audição no camundongo Turner parecem ser de origem coclear, com um componente do nervo coclear (VIII par craniano).

No presente estudo a associação entre o uso de estrógeno e o aumento das latências interpicos III-V e I-V foi significativa apenas para os achados da orelha esquerda. É possível que a associação apenas na orelha esquerda tenha sofrido influência da lateralidade do sistema nervoso central, uma vez que este sistema segue os padrões de predominância hemisférica. Neste aspecto, vale ressaltar que o sistema auditivo está organizado em forma de rede, com vários pontos de comunicação entre o sistema aferente e eferente e o trato olivococlear medial, o qual opera de forma lateralizada (FÁVERO *et al.*, 2006; TOKGOZ-YILMAZ *et al.*, 2013).

Não houve associação entre o cariótipo e as latências absolutas e interpicos das ondas do PEATE. As análises não indicaram associação entre os tipos de cariótipo e os resultados das latências absolutas e interpicos das ondas do PEATE. Em relação à análise de variância, nenhuma das variáveis estudadas revelou indícios de diferenças significativas entre as médias dos cariótipos estudados. Não foi possível afirmar que as latências das ondas e os intervalos interpicos do PEATE estão associados com os diferentes tipos de cariótipo. Entretanto, Gawron *et al.* (2008) relataram que o percentual dos distúrbios na cóclea e partes superiores da via auditiva ao tronco encefálico em pacientes com mosaicismos foram menores que os observados em pacientes com monossomia. Gawron *et al.* (2008) também afirmam que a porcentagem de alterações da audição é aparentemente mais elevada na monossomia do que naqueles com mosaicismos.

Nesse estudo, verificou-se que 22,2% das pacientes com síndrome de Turner (ST) apresentaram ausência de Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes (EOAET) na orelha esquerda e 18,5% de ausência de EOAET na orelha direita. Esse percentual mostrou-se inferior àqueles encontrados nos estudos realizados por Morimoto *et al.* (2006), nos quais 48,5% da população com ST estudada apresentou ausência de EOAET; Serra *et al.* (2003) relataram a ausência de EOAET em 71,4% de suas pacientes; e Gawron *et al.* (2008) relataram ausência de emissões em 41,4% das pacientes com ST, embora sua pesquisa tenha sido realizada com Emissões Otoacústicas Evocadas por Produto de Distorção.

Houve associação entre as EOAET da orelha direita e o tratamento com estrógeno. Os resultados dessa pesquisa revelaram indícios ($p < 0,05$) de associação entre o uso de estrógeno e a presença das EOAET da orelha direita. Foi possível observar que as pacientes que não fizeram uso de estrógeno apresentaram uma proporção maior de ausência de respostas nas EOAET. Verificou-se que a inversão nas proporções evidenciadas neste estudo não foi casual e, portanto, a inversão indica que há uma associação entre a administração de estrógeno e o resultado das EOAET da orelha direita. Conseqüentemente, a referida associação pode ser

considerada como bastante satisfatória, principalmente quando se leva em conta que efeitos biológicos são de difícil controle.

Os resultados obtidos através dos exames de Emissões Otoacústicas mostraram que o estrógeno parece ter um efeito “protetor” em relação às células ciliadas externas. Esses resultados estão em consonância com aqueles encontrados em pesquisas realizadas por Stenberg *et al.* (1999). Esses pesquisadores revelaram que os receptores de estrógeno α e β estão presentes nos núcleos das células da orelha interna, em locais específicos, o que indica que os estrógenos podem ter um efeito protetor na orelha interna.

Não houve correlação do cariótipo com as respostas das EOAET, porém verificou-se uma maior proporção de “falha” nas pacientes com o cariótipo clássico 45,X. Apesar de os diferentes tipos de cariótipo não terem apresentado associação com a ausência de EOAET de forma estatisticamente significativa.

De acordo com achados de Verver *et al.* (2014), as pacientes com ST e monossomia completa (45,X) apresentam respostas auditivas piores que as pacientes com mosaïcismo. Dessa forma, admite-se a hipótese de que os genes localizados no braço curto do cromossomo X (Xp) são de grande importância para a audição.

Considera-se como fragilidades desse estudo: a inexistência de grupo controle; a poucas informações literárias disponíveis relacionadas com a ST; dificuldades encontradas para que as pacientes agendadas comparecessem efetivamente à sala de exames; problemas técnicos envolvendo o funcionamento dos equipamentos e uso da sala utilizada na realização da pesquisa.

Sugere-se que outros estudos possam verificar possíveis associações entre a ST, alterações vestibulares e alterações de processamento auditivo. Tais estudos certamente contribuirão ainda mais para o adequado tratamento e acompanhamento das pacientes com síndrome de Turner, proporcionando assim uma melhor qualidade de vida para essas pacientes. Recomenda-se também que sejam realizadas pesquisas que caracterizem as medidas de PEATE em grupos com perda auditiva e sem perda auditiva relacionada ao uso de estrógeno e seus efeitos com a idade.

7 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos no presente estudo, realizado através de avaliação audiológica nas pacientes com ST, pode-se concluir que:

- Houve associação da reposição de estrógeno com o aumento das latências interpicos III-V e I-V da orelha esquerda. Portanto, a reposição de estrógeno está relacionada com a lentificação da condução nervosa em tronco encefálico.
- Não houve associação entre o cariótipo e as latências absolutas e interpicos das ondas do PEATE. Conseqüentemente, tanto a monossomia (45,X), quanto o mosaicismo não exercem influência nas latências das ondas do PEATE.
- Houve associação entre a presença das EOAET na orelha direita e o tratamento com estrógeno. Dessa forma, a presença da EOAET nas pacientes tratadas com estrógeno indicou que o estrógeno atuou como um fator de proteção para as células ciliadas da orelha interna.
- Não houve associação do cariótipo com as respostas das EOAET, porém verificou-se uma maior proporção de “falha” nas pacientes com o cariótipo clássico 45,X.

REFERÊNCIAS

- ALVES, C.; OLIVEIRA, C. S. Hearing loss among patients with Turner's syndrome: literature review. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**. São Paulo, v. 80, n. 3, p. 257-263, 2014.
- ALWAN, A. *et al.* Turner Syndrome Genotype and phenotype and their effect on presenting features and timing of Diagnosis. **International Journal of Health Sciences**. Qassim, v. 8, n. 2, p. 195-202, 2014.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Health supervision for children with Turner syndrome. **Pediatrics**. Springfield, v. 111, n. 3, p. 692-702, 2003.
- AMERICAN SPEECH-LANGUAGE-HEARING ASSOCIATION - ASHA. Type, degree, and configuration of hearing loss. Rockville, 2005.
- ANDERSON, H. *et al.* Hearing impairment in Turner's Syndrome. **Acta Oto-Laryngologica Supplementum**. Lund, v. 247, p.1-26, 1969.
- AQUINO, J. E. A. P.; CRUZ FILHO, N. A.; AQUINO, J. N. P. Tratamento cirúrgico do colesteatoma em crianças e adolescentes. Análise de 200 pacientes. **Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia/International Archives of Otorhinolaryngology**. São Paulo, v. 10, n. 1, p. 55-61, 2006.
- BARROS, L. E. M. de. **Estudo de prevalência de gênero e causas da surdez nos alunos do instituto nacional de educação de surdos-INES-RJ**. 2009.72 f. **Dissertação** (Mestrado Profissionalizante em Fonoaudiologia) - Fonoaudiologia, Universidade Veiga de Almeida, Rio de Janeiro, 2009.
- BATCH, J. Turner syndrome in childhood and adolescence. **Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism**. Amsterdam, v. 16, n. 3, p. 465-482, 2002.
- BAKALOV, V. K. *et al.* Impaired insulin secretion in the Turner metabolic syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. Springfield, v. 89, p. 3516-3520, 2004.
- BARRENÄS, M. L.; NYLÉN, O.; HANSON, C. The influence of karyotype on the auricle, otitis media and hearing in Turner syndrome. **Hearing Research**. Amsterdam, v. 138, n.1-2, p.163-170, 1999.
- BARRENÄS, M. L.; LANDIN-WILHELMSSEN, K.; HANSON, C. Ear and hearing in relation to genotype and growth in Turner syndrome. **Hearing Research**. Amsterdam, v. 144, n. 1-2, p. 21-28, 2000.

BAXTER, M.; AGRAWAL, Y. Vestibular dysfunction in Turner syndrome: a case report. **Otology and Neurotology**. Hagerstown, v.35, n. 2, p. 294-296, 2014.

BECKMAN, A.; CONWAY, G. S.; CADGE, B. Audiological features of Turner's syndrome in adults. **International Journal of Audiology**. Hamilton, v. 43, n. 9, p. 533-544, 2004.

BERGAMASCHI, R. *et al.* Hearing loss in Turner syndrome: results of a multicentric study. **Journal of Endocrinological Investigation**. Milan, v. 31, n. 9, p. 779-783, 2008.

BERTELLONI, S. *et al.* Volumetric bone mineral density in young women with Turner's syndrome treated with estrogens or estrogens plus growth hormone. **Hearing Research**. Amsterdam, v. 53, n. 2, p. 72-76, 2000.

BONDY, C. A. *et al.* Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner syndrome study group. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. Springfield, v. 92, v. 1, p.10-25, 2007.

CAREL, J. C. *et al.* Near normalization of final height with adapted doses of growth hormone in Turner's syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. Springfield, v. 83, n. 5, p. 1462-1466, 1998.

CAREL, J. C. *et al.* Quality of life determinants in young women with Turner's syndrome after growth hormone treatment: results of the StaTur population-based cohort study. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. Springfield, v. 90, n. 4, p. 1992-1997, 2005.

CASALI, R. L.; SANTOS, M. F. C. dos. Auditory Brainstem Evoked Response: response patterns of fullterm and premature infants. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**. São Paulo, v. 76, n. 6, p. 729-738, 2010.

COLEMAN, J. R. *et al.* Auditory brainstem responses after ovariectomy and estrogen replacement in rat. **Hearing Research**. Amsterdam, v. 80, n. 2, p. 209-215, 1994.

CONSELHOS FEDERAL E REGIONAIS DE FONOAUDIOLOGIA. Reflexo Estapediano Contralateral. In:____. **Manual de procedimentos em audiometria tonal liminar, logaudiometria e medidas de imitância acústica: sistema de Conselhos Federal e Regionais de Fonoaudiologia**. [S.l.: s.n.], 2013. Cap. 3, p. 5-27.

CORDTS, E. B. *et al.* Genetic aspects of premature ovarian failure: a literature review. **Archives of Gynecology and Obstetrics**. München, v. 283, p. 635-643, 2011.

DAVENPORT, M. L. *et al.* Growth failure in early life: an important manifestation of Turner syndrome. **Hearing Research**. Amsterdam, v. 57, n. 5-6, p. 157-164, 2002.

DAVENPORT, M. L. Approach to the Patient with Turner Syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. Springfield, v. 95, p. 1487-1495, 2010.

DAVENPORT, M. L. *et al.* Growth hormone treatment does not affect incidences of middle ear disease or hearing loss in infants and toddlers with Turner syndrome. **Hormone Research in Paediatrics**. Basel, v. 74, n. 1, p. 23-32, 2010.

DHOOGHE, I. J. M. *et al.* Otologic disease in turner syndrome. **Otology and Neurotology**. Hagerstown, v. 26, n. 2, p. 145-150, 2005.

DONALDSON, M. D. C. *et al.* Optimizing management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer. **Archives of Disease in Childhood**. London, v. 96, p. 513-520, 2006.

DUMANCIC, J. *et al.* Characteristics of the craniofacial complex in Turner syndrome. **Archives of Oral Biology**. Oxford, v. 55, p. 81-88, 2010.

ELKIND-HIRSCH, K. *et al.* Cyclic steroid replacement alters auditory brainstem responses in young women with premature ovarian failure. **Hearing Research**. Amsterdam, v. 64, n.1, p. 93-98, 1992.

EL-MANSOURY, M. *et al.* Hypothyroidism is common in Turner syndrome: results of five-year follow-up. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. Springfield, v. 90, p. 2131-2135, 2005.

EL-MANSOURY, M. *et al.* Impaired body balance, fine motor function and hearing in women with Turner syndrome. **Clinical Endocrinology**. Oxford, v. 71, p. 273-278, 2009.

ESTEVEES, M. C. B. N. *et al.* Estudo das latências das ondas dos potenciais auditivos de tronco encefálico em indivíduos normo-ouvintes. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**. São Paulo, v. 75, n. 3, p. 420-425, 2009.

FÁVERO, M. L. *et al.* Supressão contralateral das emissões otoacústicas nos indivíduos com zumbido. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**. São Paulo, v. 72, n. 2, p. 223-226, 2006.

- FIGUEIREDO, M. S.; CASTRO JÚNIOR, N. P. de. Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico (ABR). In:_____. **Conhecimentos essenciais para entender bem as emissões otoacústicas e BERA**. São José dos Campos: Pulso, 2003. Cap.3, 85-97.
- FISH, J. H. 3rd *et al.* Morphology studies of the human fetal cochlea in turner syndrome. **Ear and Hearing**. Baltimore, v. 30, n. 1, p. 143-146, 2009.
- FOUDILA, T.; SÖDERSTRÖM-ANTTILA, V.; HOVATTA, O. Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. **Human Reproduction**. Oxford, v.14, n. 2, p. 532-535, 1999.
- GAWRON, W. *et al.* Evaluation of hearing organ in patients with Turner syndrome. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**. Amsterdam, v. 72, n. 5, p. 575-579, 2008.
- GAWLIK, A. MALECKA-TENDERA, E. Transitions in endocrinology treatment of Turner's syndrome during transition. **European Journal of Endocrinology**. Oslo, v. 170, n. 2, p. R57-74, 2013.
- GRAVHOLT, C. H. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. **European Journal of Endocrinology**. Oslo, v. 151, n. 6, p. 57-87, 2004.
- GRAVHOLT, C. H. Clinical practice in Turner syndrome. **Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism**. London, v. 1, n. 1, p. 41-52, 2005.
- GÜNGÖR, N. *et al.* High frequency hearing loss in Ullrich-Turner syndrome. **European Journal of Pediatrics**. Berlin, v. 159, n. 10, p. 740-744, 2000.
- HAGEN, C. P. *et al.* FSH, LH, inhibin B and estradiol levels in Turner syndrome depend on age and karyotype: longitudinal study of 70 Turner girls with or without spontaneous puberty. **Human Reproduction**. Oxford. v. 25, n. 12, p. 3134-3141, 2010.
- HALL, J. E.; RICHTER, G. T.; CHOO, D. I. Surgical management of otologic disease in pediatric patients with Turner syndrome. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**. Amsterdam, v. 73, n. 1, p. 57-65, 2009.
- HAMELIN, C. E. *et al.* Genomic imprinting in Turner syndrome: effects on response to growth hormone and on risk of sensorineural hearing loss. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. Springfield, v. 91, n. 8, p. 3002-3010, 2006.

HAN, T. S.; CADGE, B.; CONWAY, G. S. Hearing impairment and low bone mineral density increase the risk of bone fractures in women with Turner's syndrome. **Clinical Endocrinology**. London, v. 65, n. 5, p. 643-647, 2006.

HATTON, J. L., JANSSEN, R. M.; STAPPELLS, D. R. Auditory brainstem responses to bone-conducted brief tones in young children with conductive or sensorineural hearing loss. **International Journal of Otolaryngology**. New York, v. 2012: 284864, p. 1-12, 2012.

HEDERSTIERNA, C.; HULTCRANTZ, M.; ROSENHALL, U. A longitudinal study of hearing decline in women with Turner syndrome. **Acta Oto-Laryngologica**. Stockholm, v. 27, p. 1-8, 2009a.

HEDERSTIERNA, C.; HULTCRANTZ, M.; ROSENHALL, U. Estrogen and hearing from a clinical point of view; characteristics of auditory function in women with Turner syndrome. **Hearing Research**. Amsterdam, v. 252, n. 1-2, p. 3-8, 2009b.

HSIEH, D. L. *et al.* Hearing in noise test in subjects with conductive hearing loss. **Journal of the Formosan Medical Association**. Taipei, v. 108, n. 12, p. 937-942, 2009.

HULTCRANTZ, M.; SYLVÉN, L.; BORG, E. Ear and hearing problems in 44 middle-aged women with Turner's syndrome. **Hearing Research**. Amsterdam, v. 76, n. 1-2, p. 127-132, 1994.

HULTCRANTZ, M.; SYLVÉN, L. Turner's syndrome and hearing disorders in women aged 16-34. **Hearing Research**. Amsterdam, v. 103, n. 1-2, p. 69-74, 1997.

HULTCRANTZ, M. *et al.* Characterization of hearing in an X,0 'Turner mouse'. **Hearing Research**. Amsterdam, v. 143, n. 1-2, p. 182-188, 2000.

HULTCRANTZ, M. Ear and hearing problems in Turner's syndrome. **Acta Oto-Laryngologica**. Stockholm, v. 123, n. 2, p. 253-257, 2003.

HULTCRANTZ, M.; SIMONOSKA, R.; STENBERG, A. E. Estrogen and hearing: a summary of recent investigations. **Acta Oto-Laryngologica**. Stockholm, v. 126, n. 1, p. 10-14, 2006.

JARDIM, M.; PERSON, O. C.; RAPOPORT, P. B. Brainstem auditory evoked potentials as a method to assist the diagnosis of brain death. **Pró-Fono Revista de Atualização Científica**. São Paulo, v. 20, n. 2, p. 123-128, 2008.

JERGER, J. Clinical experience with impedance audiometry. **Archives of otolaryngology**. Chicago, v. 92, n. 4, p. 311-324, 1970.

KEMP, D.T. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. **The Journal of the Acoustical Society of America**. Lancaster, v. 64, n. 5, p. 1386-1391, 1978.

KING, K. A. *et al.* Analysis of auditory phenotype and karyotype in 200 females with Turner syndrome. **Ear and Hearing**. Baltimore, v. 28, n. 6, p. 831-841, 2007.

LINARES, A. E. Reflexo Acústico. In: BEVILAQUA, M. C. *et al.* (Org.). **Tratado de Audiologia**. 1 ed. São Paulo: Santos, 2011. cap.9, p.135-144.

LLOYD, L.L.; KAPLAN, H. Audiometric Interpretation: A Manual of Basic Audiometry. Baltimore, University Park Press. p.15-17, 1978.

LYON, A. J.; PREECE, M. A.; GRANT, D. B. Growth curves for girls with Turner syndrome. **Archives of Disease in Childhood**. London, v. 60, n. 10, p. 932-935, 1985.

MAKISHIMA, T. *et al.* Otolaryngologic markers for the early diagnosis of Turner syndrome. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**. Amsterdam, v. 73, n. 11, p. 1564-1567, 2009.

MANDELLI, S. A.; ABRAMIDES, D. V. M. Manifestações clínicas e fonoaudiológicas na síndrome de Turner: estudo bibliográfico. **Revista Cefac**. São Paulo, v. 14, n. 1, p. 146-155, 2012.

MARZELLI, M. J. *et al.* Neuroanatomical spatial patterns in Turner syndrome. **Neuroimage**. Orlando, v. 55, p. 439-447, 2011.

MATAS, C. G. *et al.* Brainstem Auditory Evoked Potential in Individuals with conductive and sensorineural hearing losses. **International Archives of Otorhinolaryngology**. São Paulo, v. 9, n. 4, p. 280-286, 2005.

MATAS, C. G.; MAGLIARO, F. C. L. Introdução aos potenciais evocados auditivos e potencial evocado auditivo de tronco encefálico. In: BEVILACQUA, M. C. *et al.* (Org.). **Tratado de audiologia**. 1. ed. São Paulo: Santos, 2011. Cap. 12, p. 181-195.

MENEGOTTO, I. H. Logoaudiometria básica. In: BEVILACQUA, M. C. *et al.* (Org.). **Tratado de audiologia**. 1. ed. São Paulo: Santos, 2011. Cap. 6, p. 81-99.

MORGAN, T. Turner Syndrome: Diagnosis and Management. **American Family Physician**. Kansas City, v. 76, n. 3, p. 405-410, 2007.

MORIMOTO, N. *et al.* Hearing loss in Turner syndrome. **The Journal of Pediatrics**. St. Louis, v. 149, n. 5, p. 697-701, 2006.

MUNHOZ, M. S. L. *et al.* Audiometria tonal e vocal. In:_____. **Audiologia clínica**. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 49-72. (Série Otoneurológica. v. 2).

MUNHOZ, M. S. L. *et al.* Imitanciometria. In:_____. **Audiologia clínica**. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 85-101. (Série Otoneurológica. v. 2).

NATHWANI, N. C. *et al.* Blood pressure and Turner syndrome. **Clinical Endocrinology**. Oxford, v. 52, p. 363-370, 2000.

OLIVEIRA, C. S.; ALVES, C.. The role of the SHOX gene in the pathophysiology of Turner Syndrome. **Endocrinología y Nutrición**. Barcelona, v. 58, n. 8, p. 433-442, 2011.

OLIVEIRA, C. S. *et al.* Audiological abnormalities in patients with Turner syndrome. **American Journal of Audiology**. Rockville, v. 22, n. 2, p. 226-232, 2013.

O'MALLEY, M. R. *et al.* Chronic ear surgery in patients with syndromes and multiple congenital malformations. **The Laryngoscope**. St. Louis, v. 117, n. 11, p. 1993-1998, 2007.

OSTBERG, J. E. *et al.* Oestrogen deficiency and growth hormone treatment in childhood are not associated with hearing in adults with turner syndrome. **Hormone Research**. Basel, v. 62, n. 4, p. 182-186, 2004.

PARKER, K. L. *et al.* Screening girls with Turner syndrome: the National Cooperative Growth Study experience. **The Journal of Pediatrics**. St. Louis, v. 143, n. 1, p. 133-135, 2003.

PARKIN, M.; WALKER, P. Hearing loss in Turner syndrome. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**. Amsterdam, v. 73, n. 2, p. 243-247, 2009.

PASQUINO, A. M. *et al.* Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. Springfield, v. 82, n. 6, p. 1810-1813, 1997.

REYES, T. M. E. *et al.* Estudio preliminar sobre el tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante en el síndrome de Turner. **Revista Cubana de Endocrinología**. La Habana, v. 24, n. 2, p. 161-175, 2013.

ROSA, L. A. C. *et al.* Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico: valores de referência em relação à idade. **CoDAS**. São Paulo, v. 26, n. 2, p. 117-121, 2014.

ROULOT, D. *et al.* Vascular involvement of the liver in Turner's syndrome. **Hepatology**. Bondy, v. 39, n. 1, p. 239-247, 2004.

SOUSA, L. C. A. *et al.* **Eletrofisiologia da audição e emissões otoacústicas: princípios e aplicações clínicas**. São Paulo: Tecmed; 2008.

ROUSH, J.; DAVENPORT, M.L.; CARLSON-SMITH, C. Early-onset sensorineural hearing loss in a child with Turner syndrome. **Journal of the American Academy of Audiology**. Burlington, v. 11, n. 8, p. 446-453, 2000.

SAS Institute Inc. The SAS System release 9.3 – TS Level 1M1, SAS Institute Inc., Cary: NC, 2010.

SAVENDAHL, L.; DAVENPORT, M.L. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. **The Journal of Pediatrics**. St. Louis, v. 137, n. 4, p. 455-459, 2000.

SERRA, A. *et al.* Audiological range in Turner's syndrome. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**. Amsterdam, v. 67, n. 8, p. 841-845, 2003.

SOARES, I. A. *et al.* Padronização do potencial evocado auditivo de tronco encefálico utilizando um novo equipamento. **Pró-Fono Revista de Atualização Científica**. São Paulo, v. 22, n. 4, p. 421-426, 2010.

STENBERG, A. E. *et al.* Otological problems in children with Turner's syndrome. **Hearing Research**. Amsterdam, v. 124, p. 85-90, 1998.

STENBERG, A. E. *et al.* Mapping of estrogen receptors alpha and beta in the inner ear of mouse and rat. **Hearing Research**. Amsterdam, v. 136, n. 1-2, p. 29-34, 1999.

STENBERG, A. E. *et al.* Estrogen receptors in the normal adult and developing human inner ear and in Turner's syndrome. **Hearing Research**. Amsterdam, v. 157, n. 1-2, p. 87-92, 2001.

STENBERG, A. E. *et al.* Estrogen receptors α and β in the inner ear of the 'Turner mouse' and an estrogen receptor β knockout mouse. **Hearing Research**. Amsterdam, v. 166, n. 1-2, p. 1-8, 2002.

STENBERG, A. E. *et al.* Effect of estrogen and antiestrogens on the estrogen receptor content in the cochlea of ovariectomized rats. **Hearing Research**. Amsterdam, v. 182, n. 1-2, p. 19-23, 2003.

STENBERG, A. E. *et al.* Immunological parameters in girls with Turner syndrome. **Journal of Negative Results in BioMedicine**. London, v. 3, n. 6, p. 1-5, 2004.

STEPHURE, D. K.; Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. Springfield, v. 90, n. 6, p. 3360-3366, 2005.

TOKGOZ-YILMAZ, S. *et al.* The role of the medial olivocochlear system in the complaints of understanding speech in noisy environments by individuals with normal hearing. **Auris Nasus Larynx**. Tokyo, v. 40, n. 6, p. 521-524, 2013.

TÜRKP, J. C.; ALPASLAN, C.; GERDS, T. Is there a greater mandibular movement capacity towards the left? Verification of an observation from 1921. **Journal of Oral Rehabilitation**. Oxford, v. 32, n. 4, p. 242-247, 2005.

VASCONCELOS, R. M.; SERRA, L. S. M.; ARAGÃO, V. M. F. Emissões otoacústicas evocadas transientes e por produto de distorção em escolares. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**. São Paulo, v. 74, n. 4, p. 503-507, 2008.

VERVER, E. J. *et al.* Karyotype-Specific Ear and Hearing Problems in Young Adults With Turner Syndrome and the Effect of Oxandrolone Treatment. **Otology and Neurotology**. Hagerstown, v. 35, n. 9, p. 1577-1584, 2014.

WANG, L. *et al.* Morphological abnormalities in the brains of estrogen receptor β knockout mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. Washington, v. 98, n. 5, p. 2792-2796, 2001.

ZENATY, D. *et al.* Turner Syndrome: what's new in medical care? **Archives de Pédiatrie**. Paris, v. 18, n. 12, p. 1343-1347, 2011.

APÊNDICES

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pesquisa: “Avaliação do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico em pacientes com síndrome de Turner”.

Durante a leitura do documento abaixo fui informado(a) que posso interromper para fazer qualquer pergunta com o objetivo de tirar dúvidas para o meu melhor esclarecimento.

Eu,....., fui procurado(a) pela Dra. Conceição Silva Oliveira, Fonoaudióloga, registrada com o número CRF^a-10327 do Conselho Regional de Fonoaudiologia da 4^a Região, sobre o projeto de pesquisa com o título acima citado. Nesse estudo, eu ou a MENOR..... de.....anos, sob a minha inteira responsabilidade foi selecionada como participante. Fui informado(a) que esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos. Este trabalho está sendo realizado porque portadoras da Síndrome de Turner podem ter alterações do Potencial Evocado Auditivo do Tronco Encefálico, que se não diagnosticada e tratada adequadamente pode vir a restringir ainda mais a saúde e qualidade de vida da paciente. Na Bahia, não existe nenhum estudo que tenha investigado essa complicação. Este é, portanto o objetivo da pesquisa: descrever os achados do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) em pacientes com síndrome de Turner. Outros objetivos serão Avaliar a latências absolutas das ondas I, III e V, os intervalos interpicos I-III, III-V e I-V e latência interaural. Verificar as associações da reposição de estrógeno e do cariótipo com as latências das ondas das pacientes com síndrome de Turner. Analisar as associações da reposição de estrógeno e do cariótipo com as respostas das Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes (EOAET) das pacientes com Síndrome de Turner.

O projeto de pesquisa consta de quatro partes: revisão do prontuário da participante, entrevista, exame para avaliar a integridade da via auditiva desde o nervo auditivo até o tronco encefálico e as emissões otoacústicas evocadas transientes.

A revisão do prontuário e a entrevista serão realizadas pela Dra. Conceição Silva Oliveira, respeitando a confidencialidade dos dados. A entrevista constará de perguntas sobre a minha pessoa. Essas perguntas serão sobre: idade, sintomas ao diagnóstico, uso de hormônio do crescimento, uso de hormônios femininos, escolaridade, desenvolvimento puberal, problemas associados à diminuição da audição (ex: infecções de orelha, cerume, trauma) e perguntas sobre endereço, telefone. Os exames eletrofisiológicos também serão realizados pela Dra. Conceição Silva Oliveira, no Centro Docente Assistencial de Fonoaudiologia – CEDAF-ICS-UFBA, em data conveniente e pré-agendada.

APÊNDICE A - (Continuação)

Os exames de audição serão: pesquisa da integridade da via auditiva e pesquisa das emissões otoacústicas evocadas transientes. A participante permanecerá em silêncio enquanto alguns sons são apresentados através de uma sonda (borracha macia) encostada na orelha. Esses exames serão realizados pela Dra. Conceição Silva Oliveira e não causam nenhum efeito adverso.

Os resultados da pesquisa serão publicados em revista médica, mas me foi garantida a privacidade das informações, e que em nenhum momento eu e/ou a menor sob minha responsabilidade seremos identificados como participantes do estudo. Ou seja, os dados serão publicados em revista médica SEM constar meu nome, endereço, ou qualquer outra informação que possa vir a me identificar.

Fui plenamente informado(a) sobre a total liberdade que tenho para recusar a participação da menor sob minha responsabilidade em qualquer etapa desse estudo sem que isso implique em hipótese alguma prejuízo ou penalidade à continuidade do seu atendimento.

Caso tenha algum questionamento sobre a pesquisa poderei procurar a Dra. Conceição Silva Oliveira, no Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Bahia, localizado no Vale do Canela, ao lado da Faculdade de Medicina, Salvador-Ba, no 4º andar, na Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, entre 8 e 12 horas da manhã, ou contatá-la através do telefone (71) 9115-2286.

Também estou ciente que caso tenha alguma dúvida ou reclamação sobre os aspectos éticos dessa pesquisa poderei procurar o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos localizado na Rua Padre Feijó, Canela, Salvador-Ba, no 1º andar, telefone (71) 3283-8043.

Considero-me satisfeito(a) com as informações contidas nesse documento e com as explicações fornecidas durante a leitura de forma pausada e clara do mesmo, durante a qual tive oportunidades de fazer perguntas. Portanto, no momento, concordo que eu e a menor sob minha responsabilidade participe dessa pesquisa. Irei autorizar esse documento por escrito em duas vias, uma que ficará em poder dos pesquisadores e outra comigo.

Nome do participante e/ou responsável:.....

Assinatura do participante e/ou responsável:.....

Salvador,...../...../.....

APÊNDICE B - FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

Título da Pesquisa: **Avaliação dos Potenciais Evocados Auditivos de Tronco Encefálico em pacientes com síndrome de Turner**

IDENTIFICAÇÃO

1. Data do atendimento:...../...../.....	2. Número da Entrevista:.....
3. Nome completo da participante:.....	
Nome do(a) responsável e grau de parentesco:.....	
4. Data de Nascimento:...../...../.....	5. Idade:.....
6. Endereço (Rua/Avenida/Praça):.....	
7. Número:.....	8. Bairro:.....
9. Cidade:.....	
10. Estado:.....	11. CEP:.....
12. Telefone: (.....).....	

ESCOLARIDADE

13. Frequenta escola: 1. Sim () 2. Se SIM, que série?	3. Não ()
--	------------

DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE TURNER

14. Data do diagnóstico:...../...../.....	15. Idade ao diagnóstico:.....
16. Cariótipo:.....	

REPOSIÇÃO HORMONAL

17. Estrógeno (Premarim®)			
1. Data do início:.....	2. Idade do início:.....	3. Idade do término:.....	4. Não usa ()
18. Hormônio do crescimento			
1. Data do início:.....	2. Idade do início:.....	3. Idade do término:.....	4. Não usa ()

SINAIS E SINTOMAS / ANTECEDENTES:

	1. Sim	2. Não	Observações:
19. Perda Auditiva			OD () OE ()
20. Zumbido			OD () OE ()
21. Tontura			
22. Otorreia	()		26. Desconforto ()
23. Otalgia	()		27. Exposição a solventes ()
24. Autofonia	()		28. Exposição a ruído ()
25. Alteração neurológica	()		

APÊNDICE B – (Continuação)

EXAMES:

29. Audiometria realizada em ___/___/___ por _____

	250 Hz		500 Hz		1 kHz		2 kHz		3 kHz		4 kHz		6 kHz		8 kHz	
	VA		VA	VO	VA	VO	VA	VO	VA	VO	VA	VO	VA		VA	
OD																
OE																

30. Observações da audiometria e imitanciometria:

31. Exames Complementares:

DADOS DA AVALIAÇÃO:

32. Meatoscopia:

OD: () Livre () Obstruída

OE: () Livre () Obstruída

33. Acumetria:

OD

OE

RINNE

WEBER

34. Integridade da via auditiva:

	dB	Onda I	Onda III	Onda V	I-III	III-V	I-V	D.I.
OD								
OE								

35. Limiar eletrofisiológico:

OD		OE	
Intensidade:	dBNA	Intensidade:	dBNA
Onda V:	ms	Onda V:	ms

Observações:

ANEXO

ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/C-HUPES/UFBA

Parecer Consubstanciado de Projeto

Título do Projeto: AVALIAÇÃO DOS POTENCIAIS EVOCADOS AUDITIVOS DE TRONCO ENCEFÁLICO EM PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER.

Pesquisador Responsável : CONCEIÇÃO SILVA OLIVEIRA

Data da Versão 04/04/2012

Cadastro 32/12

Data do Parecer 19/04/2012

Grupo e Área Temática III - Projeto fora das áreas temáticas especiais

Objetivos do Projeto

O pesquisador aponta como objetivo geral descrever os achados do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) em pacientes com síndrome de Turner comparando-os com um grupo controle. Os objetivos específicos são avaliar o limiar eletrofisiológico e a morfologia das ondas I, III e V, os intervalos interpicos I-III, III-V e I-V e latência interaural e verificar as associações da reposição de estrógeno e do cariótipo com as latências das ondas das pacientes com síndrome de Turner.

Sumário do Projeto

O pesquisador explica que a síndrome de Turner (ST) é uma doença genética causada pela ausência parcial ou completa de um cromossomo sexual, que afeta, aproximadamente, 1:2000 a 1:5000 meninas nascidas vivas.

As manifestações clássicas, nessas mulheres, incluem disgenesia gonadal bilateral, com ovários atróficos, infantilismo sexual e uma variedade de distúrbios como: cubitus valgus, pescoço alado, baixa estatura, micrognatia. Como o déficit auditivo pode ocasionar uma importante limitação social às suas portadoras, o acompanhamento audiológico de pacientes com síndrome de Turner é fundamental. A população objeto da investigação seria a de pacientes com diagnóstico de Síndrome de Turner acompanhadas nos Ambulatórios de Endocrinologia Pediátrica e Genética do Hospital Universitário Professor Edgard Santos/UFBA e nos Ambulatórios do Centro de Diabetes e Endocrinologia da Bahia/SESAB. O tamanho da amostra seria de conveniência do estudo, constituída pelas pacientes atualmente atendidas nos dois centros e por um grupo controle, constituído de alunas do curso de Fonoaudiologia da Universidade Federal da Bahia. Como critérios de inclusão, pontua a ausência de alteração neurológica que contribua para perda auditiva ou que dificulte/impeça sua avaliação; ter realizado audiometria tonal no período igual ou inferior a seis meses; idade superior a sete anos, cujos pais ou responsáveis legais consentam voluntariamente em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido autorizando a sua participação, ou que elas assinem se maiores de idade. Já como critérios de exclusão, alteração neurológica que contribua para perda auditiva ou que dificulte/impeça sua avaliação; não ter realizado a audiometria tonal; pacientes cujos pais ou ela própria (se adolescente ou maior idade) se recusem em participar do estudo; idade inferior a sete anos; obstrução do meato acústico externo (MAE). Descreve a coleta de dados por entrevista, revisão de prontuário e avaliação eletrofisiológica da audição.

Aspectos relevantes para avaliação	Situação
Título	Adequado
Relação dos Pesquisadores	Adequada
Local de Origem na Instituição	Adequado
Projeto elaborado por patrocinador	Não
Local de Realização	Própria instituição
Outras instituições envolvidas	Não
Condições para realização	Adequadas
Introdução	Adequada
Objetivos	Adequados
Método	
Tipo de projeto	Pesquisa em Seres Humanos
Delimitação	Ausente
Tamanho de amostra	Total Na Instituição



ANEXO A – (Continuação)

Cálculo do tamanho da amostra	Não informado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Menores de 18 anos
Seleção equitativa dos indivíduos participantes	Adequada
Crterios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco- benefício	Adequada
Uso de placebo	Não utiliza
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não utiliza
Monitoramento da segurança e dados	Não se aplica
Armazenamento de material biológico	Não se aplica
Instrumentos de coleta de dados	Adequados
Avaliação dos dados	Adequada - qualitativa
Privacidade e confidencialidade	Adequada
Termo de Consentimento	Adequado
Adequação às Normas e Diretrizes	Sim
Cronograma	Adequado
Data de início prevista	03.2011
Data de término prevista	04.2014
Orçamento	Adequado
Solicita recursos à instituição	Não
Fonte de financiamento externa	Não
Referências Bibliográficas	Adequadas

Recomendação

Aprovar

Comentários Gerais sobre o Projeto

O projeto atende às exigências éticas, embora não defina as razões pela opção por amostra de conveniência, estando presente a carta de anuência, o TCLE em condições adequadas e claras e critérios de inclusão e exclusão pertinentes, em face do que opino pela aprovação do projeto.

• O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

• O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.

• O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento. O pesquisador tem 60 dias para responder aos quesitos formulados pelo CEP em seu parecer. Após esse prazo o projeto será considerado retirado e posteriormente havendo interesse, deverá ser



ANEXO A – (Continuação)

apresentado novo protocolo e reiniciado o processo de registro (Res. CNS 196/96).

• Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Projeto Aprovado.


ROBERTO BADARÓ, MD PHD
Coordenador CEP
CHUPES